Radiostrontium-Untersuchungen des Skeletts beim metastasierenden Mamma-Karzinom

Gertraud Geffcken

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0012

Aus Institut und Poliklinik für physikalische Therapie und Rontgenologie
der Universität München (Rieder-Institut)
Ehem. Direktor: Professor Dr. H. v. Braunbehrens

Radiostrontium-Untersuchungen des Skeletts beim metastasierenden Mamma-Karzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gertraud Geffcken
aus München

München 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K.W. Frey
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. v. Braunbehrens
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Pathogenese des Mamma-Carzinoms	2
III.	Der Metabolismus des radioaktiven Strontiums	9
IV.	Der Mechanismus der Strontium-Anlagerung im Knochen	12
V.	Schrifttum über Knochenszintigraphie bei Knochenmetastasen	14
VI.	Eigene Untersuchungen	17
	A. Technik	17
	1. Verwendete Nuklide	17
	2. Kontinuierliche Profilschreibung mit Schlitzkollimator	18
	a) mit Sr 85	19
	b) mit Sr 87m	23
	3. Lokales Szintigramm	24
	B. Untersuchungsgang und Indikation zur Strontium-Untersuchung	26
	C. Patientengut	28
	D. Ergebnisse	35
	1. Vergleich der Sr-Untersuchung mit der Röntgendiagnostik	35
	2. Beziehung zu Metastasentyp und Histologie	41
	3. Besondere Besprechung	42
	a) Röntgen positiv-szintigraphisch negativ	42
	b) Szintigraphisch positiv-Röntgen negativ	44
	4. Vergleich der Strontium-Untersuchungsmethoden Sr 85 und Sr 87m Lokalszintigramm bzw. Körperprofil	46
VII.	Diskussion	48
VIII.	Zusammenfassung	53
IX.	Verlaufskontrollen	55
	Literaturverzeichnis	61

I. EINLEITUNG

Seit den ersten Skelettuntersuchungen mit radioaktiven Isotopen durch Treadwell 1942 gewann diese Methode immer größere Bedeutung bei der Erkennung von Knochenerkrankungen, vor allem bei der Diagnose von Knochentumoren und -metastasen. Im Institut für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München wurde der Isotopentest mit Strontium 85 im Jahre 1965 eingeführt. Die ersten Untersuchungen mit Strontium 87 m wurden 1968 gemacht. Von 1965 bis März 1969 wurden 88 Mamma-Ca Patientinnen auf Knochenmetastasen untersucht. Die Patientinnen wurden zum großen Teil nur einmalig untersucht, in 20 Fällen wurden Verlaufskontrollen gemacht. Diese 20 Patientinnen kamen teils im Rahmen der Kontrolluntersuchungen zu uns, teils wurden sie einbestellt.

Meine Aufgabe war es, das vorhandene Krankengut auszuwerten, selbst Körperprofile und teilweise auch Szintigramme anzufertigen.

Im Vergleich zwischen Röntgenuntersuchungen und Szintigraphie soll untersucht werden, inwieweit die beiden Methoden übereinstimmen bzw. sich unterscheiden. Die Anwendbarkeit der Isotope Strontium 85 und Strontium 87m soll für Profil und Scan untersucht und verglichen werden. Ferner soll versucht werden, eine eventuelle Beziehung zwischen dem histologischen Typ des Tumors und dem späteren Metastasentyp herauszuarbeiten. Auf Unterschiede in der szintigraphischen Darstellung bei Metastasen verschiedenen Typs soll besonders geachtet werden.

II. DIE PATHOGENESE DES MAMMA-CARCINOMS

In der Bundesrepublik erkranken jährlich etwa 12000 - 15000 Frauen an einem Mamma-Carcinom (51). Betrachtet man die Mortalitätsrate in den verschiedenen Ländern, so fallen außerordentliche Unterschiede auf; es ergibt sich eine um den Faktor 10 differierende Häufigkeit der Mortalität vor allem zwischen den um die Nordsee liegenden und den südostasiatischen Ländern, in denen diese Krankheit am wenigsten verbreitet ist. Diese zum Teil sicher auf rassischer Resistenz beruhende Tatsache wird noch mit anderen Faktoren in Zusammenhang gebracht. So findet man generell in einem Kollektiv von Mamma-Ca Patientinnen seltener eine frühzeitige und künstliche Menopause, sie gehören häufig sozial gehobenen Schichten an, sind zu einem höheren Anteil unverheiratet, werden im allgemeinen in einem späteren Lebensalter gravide, haben weniger Kinder und geringere Stillperioden (51). Doch werden alle diese Faktoren heute noch diskutiert.

Die Symptomatik des Mamma-Ca ist überwiegend durch das Auftreten eines schmerzlosen Knotens charakterisiert. In etwa 2/3 der Fälle ist dies das Initialsymptom. Sehr viel seltener ist die Knotenbildung schmerzhaft. Der Rest der Fälle verteilt sich auf sezernierende Mamille, ekzematöse Veränderungen im Bereich der Mamille im Sinne des Morbus Paget, lokales Ödem mit Apfelsinenschalenphänomen u. a. In 1 % der Fälle ist ein vergrößerter axillärer Lymphknoten erstes Zeichen eines okkulten Neoplasmas.

Das Durchschnittserkrankungsalter gibt Bauer (6) mit 52,1 Jahren, Pfeif (57) mit 49,6, Hodge (42) mit 51 Jahren an. Dargent und Heim (21) gewinnen aus Sammelstatistiken einen ersten Gipfel um das 45. Lebensjahr, einen zweiten um das 60. - 65. Lebensjahr. Wiegand (80) zeigt in einer Aufschlüsselung dieser Ergebnisse, daß die differenzierteren Carzinome etwas früher auftreten, ihr Maximum um das 45. Lebensjahrzehnt erreichen und dann abfallen. Die weniger differenzierten Carzinome liegen auch im 45. Lebensjahr schon sehr hoch, erreichen ihren Gipfel aber erst im siebten Lebensjahrzehnt.

Hinsichtlich der Tumorlokalisation in der Brustdrüse zeigen sich auffällige Gesetzmäßigkeiten, die nach umfangreichen Statistiken annähernd gleich beurteilt werden. So entfallen auf den oberen, äußeren Quadranten 48 %, auf den oberen inneren 14 %, auf den inneren unteren 5 %, und auf den unteren äußeren 8 %. Die Mamille wurde in 25 % der Fälle als Sitz des Primärtumors angesprochen (34). Die Verteilung auf linke und rechte Brustdrüse verhält sich nach zahlreichen Veröffentlichungen wie 10 : 9. Ein bilaterales Auftreten des Mamma-Ca, das früher als echter doppelter Primärtumor gedeutet wurde, sei nach neueren Erkenntnissen eine Metastasierung über nachweisbare Lymphbahnen, die jede Brustdrüse mit den axillären, wie auch infra- und supraclavikulären Drüsen der Gegenseite in Verbindung brächten. In fortgeschrittenen Stadien erfolge eine Aussaat über die tiefen, retrosternalen Lymphwege. Für diese Erklärung spreche die große histologische Ähnlichkeit, ganz besonders in Fällen frühzeitigen bilateralen Befalles (54). Um von einem echten Zweittumor sprechen zu können, muß der bilaterale Tumorbefall bei sonst vollkommener Metastasenfreiheit erfolgt sein.

Unter mehreren heute üblichen histologischen Einteilungsprinzipien sei das überwiegend im deutschsprachigen Raum angewandte Schema von Albertini (3) bevorzugt. Es ist ohne Berücksichtigung einer biologischen Tumorbewertung vor allem auf pathologisch-anatomische Gesichtspunkte gegründet:

A) Undifferenzierte Carzinome
   1) Carzinoma solidum simplex
   2) Carzinoma solidum szirrhosum
   3) Carzinoma solidum medullare

B) Wenig differenzierte Carzinome
   4) Carzinoma adenomatosum
   5) Mischformen

C) Sonderformen und hochdifferenzierte Mamma-Carzinome

   Höhere Differenzierungen
   1) Carzinoma cribrosum (Beziehung zu Mastopathia cystica)
   2) Comedo-Carzinom

Ungewöhnliche Differenzierungen

1) Plattenepithel-Ca
2) Gallert-Ca
3) Cystocarzinoma papilliferum

Den größten Teil nehmen die undifferenzierten Carzinome ein. Sie imponieren meist als Knoten oder diffuse strangförmige Verhärtungen. Histologisch handelt es sich um polymorphe Zellen, die in dünnen bis breiten Strängen oder Haufen wachsen. Je nach dem bindegewebigen Anteil werden sie noch weiter differenziert. Liegt fast nur Krebsparenchym vor, so handelt es sich um das markige Carzinoma solidum medullare. Ist der bindegewebige Anteil sehr groß, so spricht man von einem Carzinoma solidum szirrhosum; das Carzinoma solidum simplex nimmt ungefähr eine Mittelstellung ein. Dieses Einteilungsprinzip ist willkürlich und beruht lediglich auf dem Verhältnis Tumorparenchym und -stroma. Als wenig differenziertes Carzinom wird das Adeno-Ca oder Carzinoma tubulare betrachtet. Es ist meist knotig gebaut, mikroskopisch findet man sehr unvollkommene Nachahmungen der Drüsenzellen und -schläuche. Ein großer Teil der Mamma-Carzinome wächst teils solid, teils tubulär. Diese werden in der Gruppe der gemischten Tumoren untergebracht. Bei den Sonderformen unterscheiden wir das Cystocarzinoma papilliferum, welches dem Milchgangspapillom nahe verwandt ist und von diesem oft schwer abzugrenzen ist. Daneben ist das Comedo-Carzinom zu erwähnen, bei dem der Tumor die Grenze des Milchgangs respektiert, allerdings später auch infiltrierend diese Barriere durchbrechen kann. Die Bezeichnung dieses Carzinoms beruht auf seiner makroskopischen Erscheinungsform. Schließlich ist das unter den Sonderformen am häufigsten vorkommende Gallert-Ca zu erwähnen welches zu dem ebenfalls schleimbildenden Carzinoma cribriforme enge Beziehungen hat. Auch hier haben die Tumorzellen noch einen bestimmten Differenzierungsgrad erhalten, der ihnen gestattet, Schleim zu produzieren. Die von den Tumorzellen sezernierten Schleimmassen lassen diese oft als Wabenzellen erscheinen. Häufig platzt dann die so veränderte Zelle, und der Kern geht zu Grunde. Das Plattenepithelcarzinom muß noch erwähnt werden, das im Rahmen des Brustkrebses sehr selten vorkommt; es ist nur gering differenziert und hat in der Regel eine sehr schlechte Prognose.

Die prozentuale Verteilung der histologischen Typen ist je nach Verfasser unterschiedlich, besonders da die Zuordnung innerhalb der Gruppe A) etwas willkürlich ist. Es zeigt sich aber doch, daß gut 2/3 der Neoplasmen undifferenzierte Carzinome sind (Bruch und Lorbeck 79,4 %, Walther 72,8 %, Bauer 67,8 %). Davon ist das häufigste das Carzinoma solidum simplex, gefolgt von Carzinoma solidum szirrhosum, Carzinoma solidum medullare, Carzinoma adenomatosum und Mischformen.

Für therapeutische Maßnahmen ist die topographische Beziehung des Drüsenkörpers zu seiner näheren Umgebung von besonderem Interesse, ebenso wie die Möglichkeit einer Verschleppung von Krebszellen auf vorgezeichneten Bahnen, dem Lymph- oder Blutweg. Ohne besondere Abgrenzung hat der Drüsenkörper über das subkutane Fettgewebe Anschluß zur Haut und nach der Tiefe hin zur Pektoralisfascie. Eine lymphogene Ausbreitung ist über den subareolären Lymphplexus möglich, der wiederum mit den axillären Lymphknoten in Verbindung steht (36). Eine Abschwemmung aus den inneren Quadranten erfolgt vornehmlich durch die Thoraxwand zu den retrosternalen und mediastinalen Lymphknoten, wodurch eine Verschleppung in supraclaviculäre Lymphknoten möglich wird. Lymphbahnen unter dem Pektoralis minor sind Hauptverbreitungsweg für Tumoren der äußeren Quadranten. Auch eine frühzeitige hämatogene Aussaat muß angenommen werden, entweder durch direkte Tumoreinbrüche in arterielle oder venöse Gefäße oder auf dem regulären Weg über die Lymphgefäße in die Vena Cava. Walther (78) nimmt auf Grund des im Sektionsmaterial praktisch immer zu führenden Nachweises einer Lungenmetastasierung das allein bedeutsame hämodynamische Streuungsprinzip an. Das Mamma-Carzinom gehörte demnach zum Lungen-beziehungsweise Vena-Cava-Typus. Die Lungen würden eine erste Filterwirkung ausüben, an die sich die weitere Metastasierung in Knochen, Gehirn, Leber anschlösse. Verschiedene Autoren bezweifeln die obligate Filterwirkung (25, 66). Im klinischen Endbild lassen sich röntgenologisch nur 42,5 % Lungenmetastasen gegenüber 50 % Knochenmetastasen nachweisen (66). Es ist zwar denkbar, daß kleine, röntgenologisch nicht faßbare Lungenmetastasen als weitere Streuherde wirken, es gibt aber zu viele Ausnahmen von der Walther'schen Regel. Neben den zweifelsohne gültigen hämodynamischen

Regeln wird noch eine mechanisch nicht erklärbare Metastasierung beobachtet: die Organotropie des Mamma-Carzinoms, das eine ausgesprochene Bevorzugung des Knochensystems zeigt. Schmähl (67) versuchte, dieses Phänomen teils durch lokal wirksame Abwehrvorgänge, teils durch lokal bedingten schlechteren Wachstumsboden zu erklären.

Der Versuch, aus der Literatur eine eventuelle Abhängigkeit der Metastasierungsform vom histologischen Typ zu finden, scheiterte. Die einzige entsprechende Notiz wurde bei Warren and Witham (79) gefunden: "Certainly so far as distribution of metastases is concerned, there is but little evidence of correlation of histological appearance and extent of metastases."

Im Folgenden werden einige Angaben über die Lokalisationshäufigkeit der Metastasen gemacht:
Tabelle nach Abrams (1):

		Lokalisation in Prozent %					
Autor	Anzahl d. Fälle	Lunge	Knochen	Lymphkn.	Pleura	Leber	Nebenniere
Abrams	167	77,2	73,1	66,5	64,7	61,1	53,9
Gross	423	49,9	20,5	--	50,9	48,6	5
Warren, Witham	160	58,0	42,6	71,0	34,5	54,3	30,9
Saphir, Parker	43	67,4	--	30,2	23,2	55,5	41,2

Bemerkung: Die Werte bei Abrams liegen etwas hoch, da es sich um Sektionsmaterial handelt.

Im deutschen Sprachraum werden für Knochenmetastasen Werte von 34 % - 42,5 % angegeben, vergleichsweise Lunge und Pleura 25 - 56 %, Leber 7,4 - 30 %, Ge-

hirn ungefähr 3,9 % (65, 66, 78, 82). Nach Schermuly (66) ist nach dem 65. Lebensjahr eine relativ geringe Knochenbeteiligung zu beobachten (12,8 % gegenüber 37,6 % vor dem 65. Lebensjahr). Haut- und Lymphknotenmetastasen haben eine günstigere Überlebensrate als Lungen- und Knochenmetastasen. Isolierte Knochenmetastasen haben eine wesentlich günstigere Prognose als isolierte Lungen- und Pleurametastasen. Die geringste Überlebenszeit haben nach Schermuly und Rigby Jones (63) die Leber- und Hirnmetastasen. Schermuly weist auch darauf hin, daß eine Zweitmetastasierung bevorzugt wieder die Organe der Erstmetastasierung betrifft.

Die größte Bedeutung für die Prognose des Mamma-Carzinoms hat die biologische Wertigkeit der Geschwulst, d. h. die Wachstumsgeschwindigkeit und die Neigung zur Metastasierung. Auch vom Stadium, in dem das Leiden diagnostiziert wird, hängt weitgehend das weitere Schicksal ab. Sobald Carzinomgewebe in den axillären Lymphknoten gefunden wird, sinkt die Heilungschance um die Hälfte ab (83). Alle anderen Faktoren wie Alter, Behandlungsart u. a. spielen nur eine untergeordnete Rolle. Auch durch die Histologie soll die Prognose beeinflußt werden (6). Die günstigste Prognose bestehe für das Milchgangs-Ca, dann folge mit abnehmend günstiger Prognose das Adeno-Ca, das Carzinoma scirrhosum, das Carzinoma solidum simplex und das medulläre Carzinom. Den Cancer en Cuirasse sieht er als stets infaust an.

Die Überlebensrate als Kriterium für den Therapieerfolg ist außerordentlich grob, da die Behandlungsergebnisse weniger von der Methode als vom Stadium abhängig sind (51). Bereits bei der Primärbehandlung muß man in vielen Fällen mit einer Fernmetastasierung rechnen. Sklaroff und Charkes (73) untersuchten 1968 64 Frauen nach einer Radikaloperation bzw. wegen ihres Alters einfache Ablatio. Alle hatten positive axilläre Lymphknoten, in 16 % der Fälle wurden szintigraphisch Knochenmetastasen festgestellt, die ein negatives Röntgenbild zeigten und keinerlei klinische Beschwerden verursachten. Alle Befunde bestätigten sich in Kontrolluntersuchungen nach 3 - 6 Monaten.

Diese häufigen okkulten Metastasen erklären zum Teil die hohe Sterblichkeitsziffer der Mamma-Carzinom Patientinnen. In der Literatur werden u. a. folgende Fünfjahres-Überlebensziffern angegeben (zit. aus Achatzki, 2):

Kaae	54,2 %
McWhirter	41,8 %
Norweg. Radiumhospital	50,7 %
Dahl-Iversen	50,5 %
Adair	40,2 %
Haagensen	37,0 %

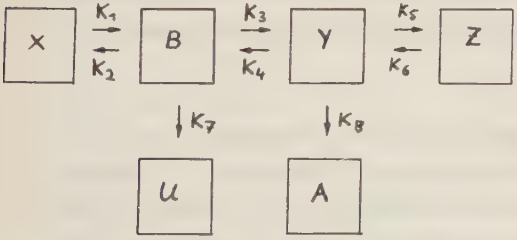
Man sieht aus diesen Fakten, wie ungeheuer wichtig es ist, die Erkrankung und eine beginnende Metastasierung möglichst frühzeitig zu erkennen, um eine optimale Therapie einsetzen zu können, die den Kranken Erleichterung bringt. Dafür sind die uns gegebenen diagnostischen Möglichkeiten so gut es geht einzusetzen und zu verfeinern. In diesem Sinn soll die vorliegende Arbeit ein kleiner Beitrag sein zur Verbesserung des traurigen Schicksals unserer Mamma-Carzinom Patientinnen.

III. STRONTIUM-METABOLISMUS

Stabiles Strontium ist ein normalerweise im Körper vorkommendes Element. Es ist nahezu ganz im Skelett konzentriert, die Gesamtmenge wird zwischen 140 - 350 mg angegeben.

Die Zunahme der Strontium 90 Menge in der Atmosphäre als Folge des Gebrauchs von Kernwaffen gab Anlaß zu intensiven Untersuchungen des Strontiummetabolismus. Es handelt sich um einen komplizierten Prozeß, der noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt ist. Die meisten Untersuchungen wurden nach intravenöser oder intraperitonealer Gabe einer bekannten Menge radioaktiven Strontiums gemacht, wodurch der unterschiedliche Faktor "Darmresorption" ausgeschaltet wird. Außerdem wird auf diese Weise die Bestimmung der Strontiumausscheidung mit den Faeces möglich.

Bauer und Ray (7) entwickelten 1958 in ihrer grundlegenden Arbeit über die Kinetik von Strontium 85 ein Stoffwechselmodell. Sie stellten nach intravenöser Gabe von Sr 85 einen unterschiedlich schnellen Konzentrationsausgleich in einigen Geweben fest. Diese Tatsache führte zu der Postulierung eines Körperverteilungsraumes, der in 4 Kompartimente unterteilt ist und aus dem durch zwei Vorgänge, der Exkretion und Einbau in den Knochen, das Isotop eliminiert wird.



Modell der Strontiumkinetik nach Bauer und Ray (7).
U=Exkretion über Urin, Stuhl, Schweiß.
A=Einbau in kompakten Knochen
B=intravasaler Raum
X,Y,Z=Art u. Beschaffenheit dieser Räume sind unbekannt
K1-K8=Geschwindigkeitskonstanten

U stellt die Exkretion über Urin, Stuhl und Schweiß und A den Einbau in den kompakten Knochen dar, der im Gegensatz zum spongiösen Knochen einen geringeren Stoffwechsel hat (5, 19). K7 und K8 sind Konstante, die die Ausscheidungs- bzw. Einlagerungsgeschwindigkeiten angeben. Die Räume X, B, Y, Z zeichnen sich dadurch aus, daß sich zwischen ihnen nach einer bestimmten Zeit durch Austauschvorgänge ein Gleichgewicht herstellt. Die Konstanten K1-K6 bezeichnen die Geschwindigkeit des Konzentrationsausgleichs. Kompartiment B stellt den intravasalen Raum dar. Die Räume X, Y, Z sind in ihrer genauen anatomischen Struktur unbekannt. Während Y sich ungefähr mit dem extravasalen Raum deckt, entspricht X weitgehend dem intrazellulären Raum. Z gibt die Größe eines an schnellen Austauschvorgängen teilnehmenden Anteiles des Skeletts an.

Vergleicht man den Konzentrationsausgleich von Sr 85 in den einzelnen Räumen, so sieht man ein schnelles Absinken der Serumaktivität und einen schnellen Konzentrationsausgleich der extravasalen Flüssigkeit: Zwischen Raum B und Y tritt schon wenige Minuten nach intravenöser Injektion ein Gleichgewicht ein. Nach Bauer beträgt die Isotopenmenge in 2,5 Liter Serum - der gemittelten Menge eines Normalmenschen - nach 5 Minuten ungefähr 20 % der zugeführten Dosis. Nach einer Stunde sind noch 10 % feststellbar, nach 24 Stunden 3 % und nach einer Woche noch ungefähr 0,5 %. Die Ausbreitung des Isotops über die Weichteile und den Teil des Skeletts, der mit der extrazellulären Flüssigkeit schnell Sr austauschen kann, dauert länger: die maximale Konzentration in X erscheint erst nach 1 - 2 Stunden, während ein Gleichgewicht in Raum Z erst nach über 70 Stunden erreicht ist. Aber bereits 12 - 24 Stunden nach der Injektion ist eine nahezu maximale Isotopenaufnahme im Skelett erreicht.

Ferner wird das Absinken der Serumaktivität durch die Ausscheidung durch Niere und Darm verursacht. Die maximale Sr-Exkretion mit dem Urin ist 4 - 6 Stunden nach der Injektion. Nach einer Woche sind ungefähr 50 % der verabreichten Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Die maximale Ausscheidung mit den Faeces ist einige Tage nach der Injektion. Innerhalb eines Monats beträgt die Ausscheidung mit dem Urin durchschnittlich 55 % der gegebenen Dosis, die Ausscheidung mit den

Faeces 15 %; der verbleibende Teil nach einem Monat ist infolgedessen ungefähr 30 %. Da vor allem die lange im Körper verbleibende Isotopenmenge für die Strahlenbelastung von Bedeutung ist, sind Bestimmungen der Retention wichtig (18).

Der Metabolismus des intravenös gegebenen Strontiums und Calziums ist nicht ganz identisch. Der hauptsächlichste Unterschied ist, daß Sr wegen seiner größeren Ausscheidung durch Urin und Faeces eher aus dem Plasma entfernt wird als Ca. Die Sr-Ausscheidung durch die Niere ist sogar 2 - 4 mal so groß wie die von Ca; auch die Schweißdrüsen scheiden mehr Sr als Ca aus. In der Aufnahme von Tracermengen Sr und Ca in das Skelett hat man keine Unterschiede darlegen können. Die Aufnahme in das Skelett ist abhängig vom Alter des Patienten, den Ernährungsgewohnheiten, der Knochenart und der Durchblutung des Knochens (23).

IV. DER MECHANISMUS DER Sr-ANLAGERUNG IM KNOCHEN

Knochen ist ein hochspezifisches mesenchymales Gewebe, bestehend aus sternförmigen Zellen inmitten einer Interzellularsubstanz. Diese wieder ist zusammengesetzt aus einer weichen organischen Matrix, in der sich die harte mineralische Ablagerung befindet, und aus Wasser.

Die organische Matrix ist von fibrillärer Struktur und besitzt einen hohen Gehalt an Mukopolysacchariden. Die chemische Basisstruktur des Mineralstoffes ist das Hydroxylapatit. Der Mechanismus der Ca- und entsprechend der Sr-Anlagerung beruht nun auf der Eigenschaft der sauren Mukopolysaccharide, als Austauscher fungieren zu können. Als Festsäuren- und -basen können sie positive und negative Ladungen abgeben und ebenso Kationen und Anionen aufnehmen. Im ausgereiften, d. h. voll mineralisierten Knochengewebe sind nur neutrale Mukopolysacharide vorhanden; diese Knochenmatrix ist mit einem festen Kristallgitter des Hydroxylapatits besetzt, es kann keine Anlagerung mehr stattfinden (10).

Die Ablagerungsorte sind also alle Zonen mit sauren Mukopolysachariden, Zonen von Wachstum und Erneuerung wie: Gelenkknorpel, Epiphysenwachstumszonen (59), die daran angrenzenden Knochenbälkchen sowie Zonen appositionellen Wachstums; ferner einige Kristalle am Rande der Knochenbälkchen und Havers'schen Räume (10). Im ausgereiften Skelett werden die Zonen der Knochenneubildung von osteoiden Säumen dargestellt, die ebenfalls vorwiegend saure Mukopolysacharide enthalten. Sie nehmen im Alter an Zahl und Breite ab, daraus erklärt sich die vermehrte Sr-Anlagerung im jugendlichen Skelett. Der Sr-Empfang des Knochens beim vierjährigen Kind ist etwa viermal so hoch wie beim Erwachsenen (38).

Wie kommt nun die Speicherung im metastatischen Knochengewebe zustande? Bei mikroskopischen Untersuchungen von Skelettmetastasen stellte man fest, daß Knochenabbau und -aufbau eng miteinander verbunden sind, Die Knochenzellen werden auf Grund ihrer Funktion wie Knochenneubildung, -reparation, -instandhaltung

unterschieden in Osteoblasten, Osteocyten und Osteoklasten. Diese Zelltypen, von denselben Stammzellen abstammend, sind eng miteinander verwandt. Während des aktiven Skelettwachstums können die verschiedenen, morphologisch zu unterscheidenden Formen ineinander übergehen, wobei sie ihre potentiellen Fähigkeiten, die zu den drei Typen gehören, behalten. Diese Übergänge sind auch im erwachsenen Skelett anzunehmen. In Metastasen, die röntgenologisch als osteolytisch klassifiziert wurden, zeigte sich, daß neben Osteoklasten auch Osteoblasten vorkamen. In röntgenologisch osteoblastischen Metastasen wurde neben viel Knochenaufbau auch Knochenabbau gefunden (55). Zwischen osteoblastischen und osteolytischen Metastasen besteht also allein ein quantitativer Unterschied im Vorkommen der verschiedenen Elemente. Dies ist die Grundlage für die Sr-Speicherung in Bezirken metastatischen Gewebes sowohl osteolytischen als auch osteoblastischen Typs.

V. SCHRIFTTUM ÜBER KNOCHENSZINTIGRAPHIE BEI KNOCHENMETASTASEN

Seit dem 18. Jahrhundert war bekannt, daß manche Stoffe im Körper vorzugsweise im Skelett angereichert werden, so der Farbstoff Alizarin, bei Vergiftungen Blei und Wismut. Stoeltzner (75) experimentierte bereits 1874 mit radioaktivem Strontium; sie verfütterte Hunden die Substanz und stellte fest, daß es speziell in den Epiphysen aufgenommen wurde.

Ursprünglich nannte man alle Stoffe, die sich im Knochen anreichern, "bone-seekers". Heute ist es üblich, darunter allein radioaktive Isotope von Elementen mit besonderer Affinität zum Knochen zu verstehen.

Die erste Anwendung eines "bone-seekers" zum Studium des menschlichen Skeletts geschah 1942 durch Treadwell (76), der autoradiographische Untersuchungen von primären Knochentumoren und Metastasen mittels Strontium 89 bekannt gab. Hierbei hatte sich gezeigt, daß das radioaktive Strontium in Gebieten mit aktivem Knochenaufbau - sowohl im normalen als auch im pathologischen Knochen - abgelagert wird.

1950 zeigten Dudley und Mitarb. (24), daß sich auch Gallium 72 in Gebieten mit osteogener Aktivität anreichert. Sie beobachteten, daß intravenös verabreichte Tracerdosen Gallium 72 selektiv in primären und sekundären malignen Knochentumoren in solchen Mengen aufgenommen werden, daß selbst röntgenologisch noch nicht sichtbare Metastasen durch Messung an der Körperoberfläche mit einem modifizierten Geiger-Müller-Zählrohr entdeckt werden konnten. Diese Meßtechnik wurde später durch Anwendung von Szintillationsapparaten und zweckmäßigen Kollimaturen wesentlich verbessert. Degrez und Mitarb. richteten 1954 das Augenmerk auf den Befund, daß mit dieser Untersuchung festgestellte Knochenveränderungen oft größer waren, als man auf Grund der Röntgenaufnahme vermutete. Auch Gallium 67 wurde häufiger angewandt, unter anderem von Guérin et Guérin 1960 (38). Sie konnten in einer Anzahl von Fällen durchschnittlich 3 - 4 Monate früher

als mit dem Röntgenbild Skelettmetastasen aufspüren. Obwohl Gallium anderen, für diesen Zweck besser geeigneten Isotopen hat weichen müssen, war die Untersuchung damit doch ein wichtiger Schritt in der Isotopendiagnostik des Skeletts.

1958 und 1959 erschienen Mitteilungen von Bauer und Mitarb. (7, 9) über die klinische Anwendung eines neuen Isotops, des Strontium 85, das sich durch günstige Gammastrahlung und größere Affinität zum Knochen auszeichnete. Mit Strontium 85 und auch Calzium 47 wurde in der Folgezeit der Calziumstoffwechsel genau untersucht und damit die Grundlage für ein Verständnis der Strontiumanlagerung geschaffen (7, 22, 74).

1959 wiesen Bauer und Wendeberg (9) die Strontiumanreicherung bei verschiedenen Knochenerkrankungen - Knochenbrüchen, Infekten, Tumoren, Metastasen und Morbus Paget - nach und empfahlen es der weiteren Anwendung. Das Aufspüren von Skelettmetastasen vor röntgenologisch sichtbaren Veränderungen wurde auch mit Strontium 85 möglich. Dies zeigten Gynning und Mitarb. 1961 (39) bei Patientinnen mit metastasierendem Mamma-Carzinom. Auch diese Befunde ergaben, daß lokale Veränderungen im Strontiummetabolismus ein empfindlicher Hinweis auf Skelettmetastasen sein können, lange bevor sie im Röntgenbild, wo eine Verminderung des Calziumgehaltes im Knochen um 30 - 50 % zur Erkennbarkeit nötig sind, sichtbar werden (4). Auch Corey (20) konnte 1962 röntgenologisch stumme Skelettmetastasen mit Strontium 85 manifestieren. Nach diesen bahnbrechenden Arbeiten erschienen eine Reihe von Publikationen über die klinische Anwendung von Strontium 85 und Calzium 47. Neben Punktmessungen mit einfachen zylindrischen Kollimatoren ging man über zum Gebrauch von fokussierten Kollimatoren und automatischen Punktmessungen, wobei die Aktivität oberhalb eines bestimmten Körperteils zweidimensional gemessen wird.

Durch Fleming und Mitarb. (27) wurden 1961 das erste Mal Photoscans angefertigt. Diese Technik wurde von Charkes und Sklaroff übernommen (15, 16). 1964 gaben Charkes, Sklaroff und Bierly (17) die Ergebnisse eines neuen radioaktiven Isotops, Strontium 87m, als Ersatz für Strontium 85 beim Photoscanning bekannt, mit dem sie im Vergleich zum Strontium 85-Scan oft ausgedehntere Befunde nachweisen

konnten. Trotzdem blieb Strontium 85 in der Folgezeit die am meisten verwendete Stubstanz.

Blau und Mitarb. (12) berichteten 1962 über Untersuchungen mit Fluor 18, das aber wegen seiner Halbwertszeit von 1,87 Stunden nur in der Nähe von Reaktoren praktisch verwendet werden kann.

Waren anfänglich die Erwartungen über den Wert der Strontiumuntersuchungen zum Aufspüren von röntgenologisch noch nicht manifesten Metastasen sehr groß, so wurde bald zur Vorsicht bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse gemahnt, u. a. von Rosenthall (61, 62) und Kolar (44). Da alle Prozesse mit vermehrten Umbauvorgängen, sowohl benigner als auch maligner Genese, eine erhöhte Strontiumspeicherung aufweisen, kann und darf man die Ergebnisse nur mit Hilfe klinischer und röntgenologischer Befunde interpretieren. Läßt man diesen Gesichtspunkt nicht außer acht, so darf man dieser neuen diagnostischen Methode große Bedeutung zumessen.

In einigen Kliniken wurde das Skelettscanning als Routineuntersuchung zum Aufspüren von Skelettmetastasen bei negativem Röntgenbefund eingeführt, so z. B. von Bauer in Malmö und von Sklaroff und Charkes in Philadelphia.

Der Versuch, einen allgemeinen Überblick über die Entwicklung der Skelettszintigraphie zu geben, kann notgedrungen nur die wichtigsten Arbeiten nennen. Daneben wurde auch von anderen Autoren aus vielen Ländern über dieses Arbeitsgebiet berichtet. Zum Schluß seien noch einige Namen aus dem deutschsprachigen Raum genannt: Bessler (11), Frey (28-33), Hengst (41) und Kutzner (49).

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Technik

1. Verwendete Nuklide

Von den Elementen mit einer spezifischen Affinität zum Knochen - den sog. "bone-seekers" - ist die Gruppe der Erdalkalimetalle die wichtigste. Diese Elemente können durch Austausch im Knochenmaterial den Platz von Calzium einnehmen. Neben der Forderung, sich selektiv im Knochen anzulagern, muß das Isotop eine zur Körperoberfläche durchdringende Strahlung (vornehmlich Gammastrahlung) aussenden, um die äußere Messung zu ermöglichen. Das Isotop muß ferner eine Halbwertszeit haben, die lang genug ist, um es transportieren und vorrätig halten zu können, doch kurz genug, um die Strahlendosis innerhalb vertretbarer Grenzen zu halten. Es darf mit eventuellem Träger in der gegebenen chemischen Verbindung nicht toxisch sein, außerdem muß es gegen annehmbaren Preis zu erwerben sein.

Am besten erfüllen die genannten Bedingungen Sr 85, das allgemein am meisten verwendet wird, und Sr 87m. In unserer Klinik wird mit beiden Substanzen gearbeitet.

Sr 85 emittiert eine monoenergetische Gammastrahlung von 0,51 MeV und kann mit den im Handel befindlichen Apparaturen gut registriert werden. Die HWZ ist mit 65 Tagen zwar verhältnismäßig lang, die Strahlenbelastung bei der Höchstdosis von 100 nCi bleibt aber innerhalb der zulässigen Grenzen. Diese HWZ bringt den Vorteil einer nicht zeitgebundenen Untersuchung, die eventuell nach Tagen oder ein bis zwei Wochen ohne erneute Dosis wiederholt werden kann. Außerdem ist das Isotop relativ billig und steht mehrere Wochen zur Verfügung. Die Strahlenbelastung bei 100 nCi Sr 85 i. v. beträgt für den ganzen Körper zwischen 0,6 rad (71) und 2,3 rad (62), für den gesunden Knochen 1,4 - 4,6 rad (71); die Strahlenbelastung in einzelnen Herden läßt sich bisher nicht feststellen. Im Vergleich

dazu ist die jährliche natürliche Strahlenbelastung 0,1 - 0,2 rad, die erlaubte Maximaldosis 5 rad/Jahr.

Sr 87m dagegen - ebenfalls ein reiner Gammastrahler, 0,38 MeV - hat eine HWZ von 2,8 Stunden, wodurch die Strahlenbelastung für den Knochen und den übrigen Körper pro Untersuchung weniger als 1 % der Strahlenbelastung von Sr 85 beträgt (17). Man kann daher hohe Aktivitäten geben und erzielt somit gute Untersuchungsergebnisse. Ein Nachteil sind die höheren Kosten und die kurze HWZ des Mutter-Tochter-Systems Yttrium 87 - Sr 87m, aus dem das Isotop jedoch im eigenen Labor isoliert werden kann. Die Halbwertszeit von Y 87 beträgt 80 Stunden. Durch die niedrige Strahlenbelastung ist Sr 87m, neben der Anwendung bei Kindern und gutartigen Knochenerkrankungen, besonders gut geeignet für kurzfristige Verlaufskontrollen bei Verdachtsdiagnosen und zur Beobachtung der Therapieerfolge bei malignen Tumoren.

2. Kontinuierliche Profilschreibung mit Schlitzkollimator

Profilmessungen mit kontinuierlich bewegtem Kollimator wurden von Frey (28, 29), Dronkers (23), Robillard (60) und Skupenova (zit. bei 26) vorgenommen.

Frey (29) stellte hierzu einen Schlitzkollimator mit den Maßen: Länge 10 cm (patientennah), 12,5 cm (kristallnah), Breite 1 cm, Höhe 8,5 cm her. Die Öffnung von 10 x 1 cm erwies sich als ausreichend, um selbst bei leichteren Skoliosen die Wirbelkörper noch voll zu erfassen (Frey 29). Wir fahren mit diesem Meßkopf den Körper über der Medianlinie, beginnend am Schädel über die gesamte Wirbelsäule bis zum Steißbein ab. Anschließend wird quer über das Becken bewegt, wobei der Trochanter major und die Darmbeinschaufeln miterfaßt werden. Der letzte Teil der Messung umfaßt die Fersenknochen, beginnend über der Tibiamitte und endend, nachdem der Mittelfuß überschritten ist. Bei Befunden der Extremitäten und des Schultergürtels muß die kontralaterale Profilkurve bzw. ein Querprofil zum Vergleich herangezogen werden. Die Aufnahme eines Profils von

Kopf bis Fuß dauert nur 20 Minuten. Angeschlossen an den Magna Scanner der Firma Picker, mit dem die Untersuchungen durchgeführt werden, läuft ein Dual-Schreibgerät der gleichen Firma, das die Verteilung der gemessenen Impulsraten in Kurvenform registriert.

Diese Aktivitätswerte dürfen nur als relative Angaben bewertet werden, da auch im gesunden Skelett bedeutende individuelle Schwankungen bestehen. Bei den Extremitätenknochen können die homologen Gliedmaßen direkt miteinander verglichen werden; sie sollen keine nennenswerten Abweichungen aufweisen. Um die Speicherungswerte der Wirbelsäule und des Schädels beurteilen zu können, wurden die Meßergebnisse mit Hilfe von Quotienten objektiviert und eine sog. "Normalkurve" aufgestellt (Feldmeier 26). Diese Normalkurve, aufgenommen von gesunden Patienten ohne bekannte Knochenveränderungen, wurde aus Indexwerten berechnet, die dem Verhältnis der Impulsraten des entsprechenden Körperpunktes mit denen eines äußerst selten von Metastasen befallenen Skelettabschnittes - im vorliegenden Fall den Fersen - entsprechen (Frey 28, Rosenthall 61, 62).

a) Profilschreibung mit Strontium 85

Die üblichen Untersuchungen werden mit 100 nCi Sr 85-Cl_2 in wässriger Lösung i. v. durchgeführt. Als günstigster Zeitpunkt für den Beginn der Untersuchungen erwies sich der zweite Tag post injectionem (Feldmeier 26).

Die typische Normalkurve (Abb. 1) zeigt annähernd gleich hohe Werte über Kopf, Brustwirbelsäule (10 - 20 cm) und den Fersen, die im Aktivitätsverhältnis in der Größenordnung von 1 liegen und typische Senken über Hals- und Lendenwirbelsäule. Das Maximum an Aktivität liegt über dem Becken.

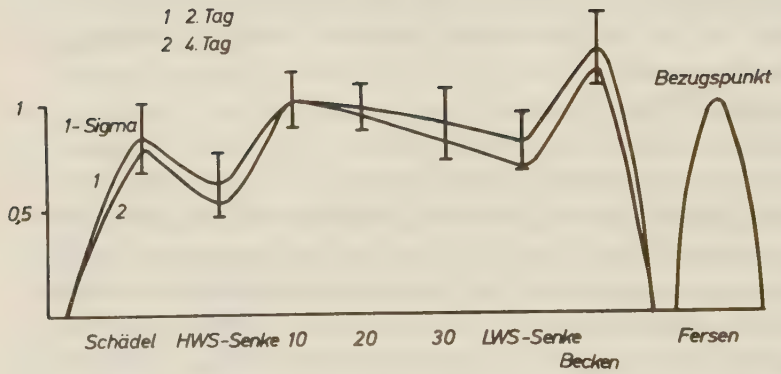


Abbildung 1: Ganzkörperprofil (Normalkurve), 2 und 4 Tage p. i.

Die statistische Streuung (1 Sigma, Tabelle 1) über Kopf, Wirbelsäule und Fersen schwankt zwischen 11 % und 26 %. Die Streuung ist über dem Becken wesentlich höher (0,174 = 14 %), so daß hier Knochenmetastasen im Profil wesentlich schwerer nachweisbar sind als in der Wirbelsäule (Feldmeier 26).

Tabelle 1: Statistische Streuung (Feldmeier 26)

Bezugspunkt Ferse	
Kopf (0.167)	20 %
HWS (0,161)	26 %
BWS:	
10 cm (0.134)	13 %
20 cm (0.111)	11 %
30 cm (0.178)	20 %
LWS (0.144)	18 %
Becken (0.174)	14 %
Ferse	0 %

Der Nachweis von Knochenmetastasen hängt von der spezifischen Anreicherung und von der Herdgröße ab (Frey 32). Frey und Müller-Fassbender (32) variierten an 1 - 3 cm großen zylindrischen Phantomen (s. Tabelle 2) die spezifische Aktivität zwischen 3,3 und 100 nCi/ml Sr 85 und prüften die Darstellbarkeit gegenüber einer Umgebungsaktivität von 1,6 nCi/ml in einem 2,6 cm hohen Behälter. Diese Umgebungsaktivität entspricht ungefähr der Sr-Anreicherung in normalen Wirbelkörpern nach einer Injektion von 100 nCi Sr 85.

Tabelle 2: Größe und Volumen der Phantomkörper

1 = 3,1 cm	und 24 ml Inhalt
2 = 1,6 cm	und 3,2 ml Inhalt
3 = 1,0 cm	und 0,8 ml Inhalt

Unter diesen Versuchsbedingungen war der 1,6 cm große Zylinder - das ist Nr. 2 - im Profil erst bei 100 nCi/ml sicher auflösbar, während er sich im lokalen Szintigramm schon bei 10 nCi abgehoben hatte (s. u.).

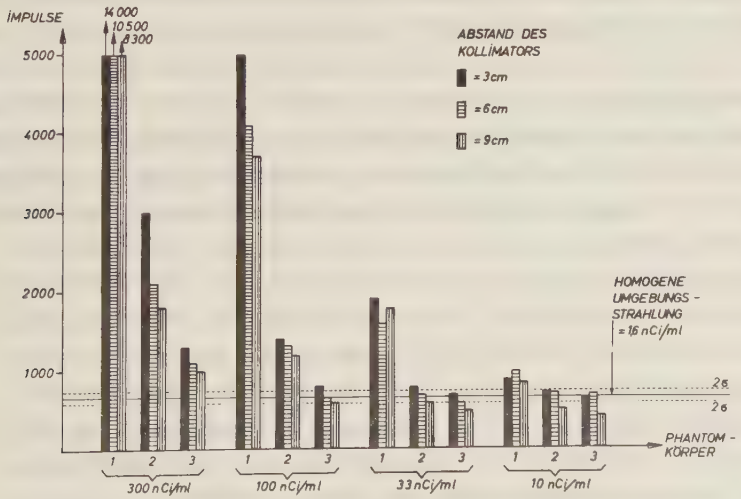


Abbildung 2: Ergebnisse der Phantomuntersuchungen

Auch der Abstand des Kollimators von der Körperoberfläche spielt eine Rolle. Mit zunehmendem Abstand des Schlitzkollimators (0 - 10 cm) nimmt die Impulsrate je nach Wirbelsäulenstelle um 16 % bis 32 % ab. Dabei sinken die Impulsraten an Orten, an denen mit zunehmender Höhe keine weitere Knochenmasse erfaßt wird (Kopf, Halssenke, Fersen) stärker ab (26 % - 31 %) als im Bereich der Wirbelsäule, wo die Verminderung der Impulsraten von 0 cm bis 10 cm Höhe zwischen 16 % und 21 % schwankt (Feldmeier 26).

Umschriebene Aktivitätsanreicherungen imponieren als sog. "Peaks" in der Kurve. Mitunter erreichten in den vorliegenden Untersuchungen solche Herde Werte bis zum 4 - 5 fachen des Normalen. Zwei nebeneinanderliegende betroffene Brustwirbel können nur bei guter Anreicherung gerade noch als zwei getrennte Aktivitätsspitzen gesehen werden, bei geringer Anreicherung sind sie nicht getrennt erkennbar (Frey et al. 32). Das Auflösungsvermögen im Profil ist somit wesentlich geringer als das des lokalen Szintigramms, wie die oben angeführten experimentellen Untersuchungen am Phantom gezeigt haben. Die Aufgabe der Profilmessung liegt aber auch weniger in der Trennung multipler Wirbelsäulenmetastasen als vielmehr in der raschen, orientierenden Metastasensuche.

Eine schwere Osteoporose der Wirbelsäule verursacht in der Regel eine Erniedrigung des gesamten Kurvenverlaufs der Wirbelsäule im Vergleich zu den Fersen, während bei leichten Osteoporosen Normalwerte gefunden werden. Bei gleichzeitiger Spondylosis deformans, Spondylarthrose und Osteochondrose können die Werte jedoch leicht erhöht sein, wenn noch aktive degenerative bzw. entzündliche Vorgänge vorliegen. Eine diffuse Metastasierung der Wirbelsäule, die röntgenologisch als Osteoporose imponieren kann, führt in der Regel zu einem signifikanten Ansteigen des Aktivitätsverhältnisses und ist somit von einer unspezifischen Altersosteoporose abgrenzbar (Feldmeier 26, Frey 28). Die erhöhte Kurve kann dabei nahezu horizontal verlaufen, wobei die Lendensenke oft aufgehoben ist. Ein starker Anstieg über dem Becken ist beweisend für Metastasen im Kreuzbein und im Os ileum, wenn zuvor ausgeschlossen wurde, daß noch Aktivität im Darmlumen vorliegt. Ein charakteristischer Kurvenanstieg, beginnend von Normalwerten des

Schädels und der HWS zu fortlaufend höheren Aktivitäten über BWS und LWS ist typisch für die bevorzugte Durchsetzung der mittleren und unteren Wirbelsäule (Frey und Müller-Fassbender 32).

Verlaufskontrollen in mehrmonatigen Abständen zeigen bei fortschreitender Metastasierung meist ansteigende Speicherwerte (Frey 28). Im Stadium IV bei weitgehender Eburnisierung osteoplastischer Metastasen kann die Anreicherung zurückgehen, wenn die Metastasen keine weitere Wachstumstendenz besitzen (Charkes 1969). Das gleiche wird auch bei Remissionen gemischt osteolytisch-osteoplastischer Metastasen z. B. nach Strahlentherapie beobachtet, während reine Osteolysen nach Bestrahlung oft vermehrt Kalk einlagern und dann im Szintigramm als Zeichen der Heilungstendenz bei den Kontrollen mehr als zuvor speichern.

b. Profilschreibung mit Sr 87m

Anfänglich wurde am hiesigen Institut das kurzlebige Sr 87m auch auf seine Verwendung für die Profilschreibung untersucht. Da die Strontium-Verteilung im Körper nach einigen Stunden jedoch noch nicht abgeschlossen ist, kann es infolge der kurzen Halbwertszeit von 2,8 Stunden nicht gut verwendet werden (Frey 33). Die Sr 87m-Normalkurve nach einer Stunde (Abb. 3) zeichnet sich durch eine Überhöhung im thorakalen Bereich aus, was durch den hohen Sr-Gehalt des darunterliegenden Herzens und der großen Gefäße bedingt sein dürfte.

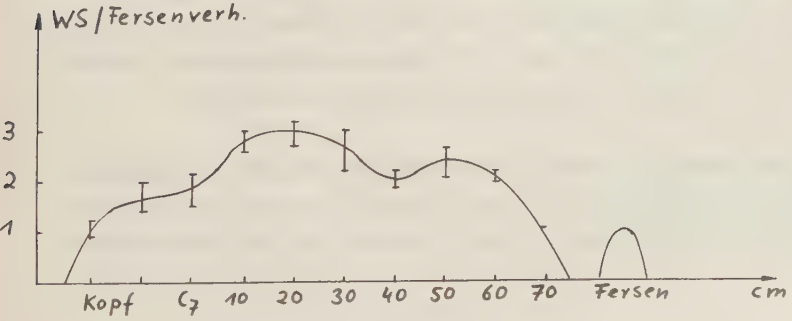


Abbildung 3: Sr 87m-Normalprofil

Nach 6 bzw. 9 Stunden geschriebene Profilkurven erwiesen sich als wesentlich differenzierter und diagnostisch wertbarer (Frey 33). Da die Profilschreibung jedoch als orientierende Herdsuche mit gegebenenfalls anschließendem Szintigramm gedacht ist, wurde Sr 87m in der Folgezeit für Profilkurven nicht mehr verwendet.

Die Methode der Profilmessung wurde von Bauer und Wendeberg (9), Gynning (39), Rosenthall (61, 62) und Kolar (44 ff.) mit stehendem Kollimator durchgeführt. Dabei wird an isolierten Einzelpunkten in Bauchlage von C 7 an gerechnet im Intervall von 10 cm nach kaudal eine Messung der Wirbelsäule und anschließend des Bezugspunktes (Kolar: Tibiamitte, Gynning: Patella, Rosenthall: Fersenknochen) vorgenommen. Die Werte werden in Kurvenform dargestellt.

3. Lokales Szintigramm

Die zweite Untersuchungsmethode ist das zweidimensionale Scanning - entweder als mehrfarbiges Colorszintigramm oder als Photoszintigramm - wobei der Meßkopf die zu untersuchende Körperregion langsam mäanderförmig abfährt. Je nach Speicherung und Feldgröße werden Geschwindigkeiten zwischen 16 - 64 cm/Min. eingestellt. Auch die Größe und Anzahl der Kollimatorbohrungen wird entsprechend der Impulshöhe variiert. Szintigramme des Kopfes, der BWS und LWS dauern im allgemeinen je 1 Stunde, des ganzen Beckens oder des Thorax 1 - 2 Stunden. Die im hiesigen Institut verwendeten Nuklide sind einmal Sr 85 (100 nCi, die Untersuchung wird wie beim Profil meist 2 Tage post injektionem angesetzt), zum anderen Sr 87m in Dosen bis 2,5 oder 3 mCi. Beginn des Szintigramms 1 Stunde p. i. Es wurden hauptsächlich mehrfarbige Colorszintigramme angefertigt.

Sklaroff und Charkes (71) fanden bei Knochenbiopsien 1964, daß es bei Knochenmetastasen des Mammakarzinoms zu Sr 85-Anreicherungen von 10 - 100 nCi/g Knochengewebe kommen kann. Bei Bohrversuchen an der Tibia stellten sie szinti-

graphisch bei einer Aktivitätskonzentration von 40 nCi/ml noch 1,5 - 2,0 cm große Defekte dar.

Frey et al. (32) konnten unter denselben Versuchsbedingungen wie oben beim Körperprofil (s. Phantomversuch Tabelle 2) zeigen, daß bei besonders guter Anreicherung von 100 nCi/ml ein 1 cm großer Herd gegenüber der experimentellen Umgebungsaktivität von 1,6 nCi/ml gerade noch aufgelöst werden kann. Bei 10 nCi wird erst der 1,6 cm große Herd und bei 3,3 nCi - das ist das Doppelte der Umgebungsaktivität - nur noch der 3 cm große Zylinder mit einem Inhalt von 25 ml erkennbar. In der Größenordnung von 2 Zentimetern liegt in der Praxis die Darstellung einer umschriebenen Rippenmetastase bei guter Anreicherung.

Eine getrennte Auflösung von 2 befallenen Wirbelkörpern ist szintigraphisch dann gut möglich, wenn ein freier Wirbelkörper dazwischen liegt (Frey et al. 32).

Gegenüber dem Körperprofil bringt das relativ viel Zeit beanspruchende Szintigramm eine genauere Lokalisation und Ausdehnung der Befunde, vor allem im Becken. Bei gleichmäßiger metastatischer Durchsetzung ist das Szintigramm uncharakteristisch; herdweiser Befall äußert sich in "kalten" und "heißen" Bezirken. Einzelne Knochenabschnitte, wie Bogenwurzeln, Gelenkspalten, Sella turcica, Felsenbeine usw. können szintigraphisch mit der bisher angewandten Technik nicht dargestellt werden, es ist nur eine "Bereichsdiagnose" möglich (Frey 29).

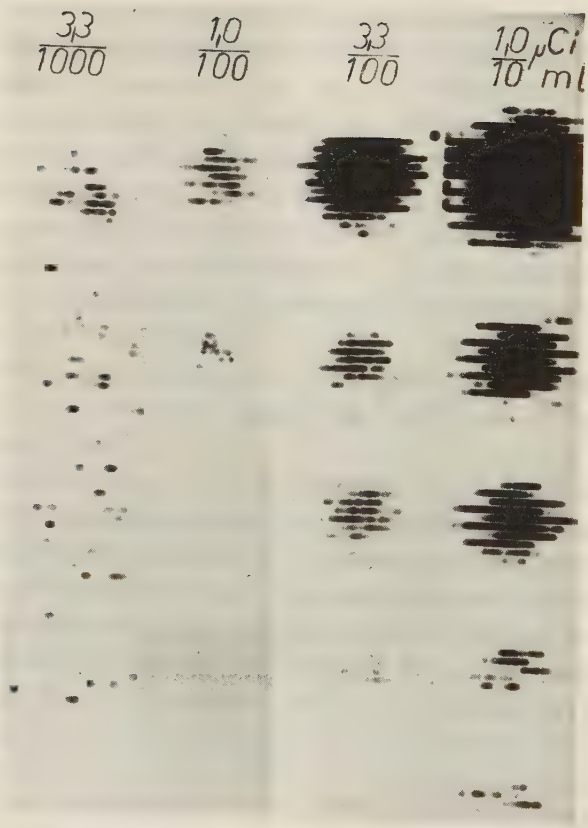


Abbildung 4: Ergebnisse der Phantomuntersuchungen für das Szintigramm

B. Untersuchungsgang und Indikationen zur Strontiumuntersuchung

Für die allerersten Isotopenteste wurden sowohl für Profile wie auch für Szintigramme nur Sr 85 verwendet. Nach der Einführung von Sr 87m im Mai 1968 wurde versucht, diese neue Substanz ebenfalls für beide Untersuchungstechniken einzu-

setzen; dabei erwies sich - wie oben ausgeführt - die Profilkurve mit Sr 87m für unseren Untersuchungsgang als wenig wertvoll. Es wurde dann dazu übergegangen, beide Substanzen kombiniert anzuwenden.

Wir beginnen die Untersuchungen 2 - 3 Tage post injektionem von 100 µCi Sr 85 mit einem orientierendem Ganzkörperprofil, das innerhalb von 20 Min. eventuelle pathologische Sr-Anreicherungen aufzeigt. Dabei ist darauf zu achten, daß die Patientinnen vorher Darm und Blase entleert haben, um irreführende Aktivitätsanreicherungen durch Urin und Faeces zu vermeiden. Diese rasche orientierende Herdsuche ist von großem Vorteil bei den oft sehr gebrechlichen, wenig belastbaren Patientinnen. Falls sich ein sicher oder verdächtig pathologischer Herd ergeben hat, wird meist sofort ein Lokalcolorszintigramm des verdächtigen Skelettabschnittes mit Sr 87m angeschlossen. Hierfür werden Aktivitäten von 1,0 - 3,0 mCi injiziert, der Untersuchungsbeginn wird frühestens 1 Stunde p. i. angesetzt. In einzelnen wichtigen oder fraglichen Fällen wurden Szintigramme mit Sr 85 und Sr 87m angefertigt. Die Patientinnen befinden sich normalerweise in Bauchlage, einige Untersuchungen mit besonderer Indikation wurden in Rückenlage durchgeführt.

Wir verwenden die Strontium-Szintigraphie zur Profilmessung:

a) als Suchmethode zum Ausschluß von Knochenmetastasen bei eventuellen klinischen Beschwerden und Weichteilmetastasen, die keine spezifischen Knochenveränderungen im Röntgenbild zeigen.
b) bei Patientinnen, die szintigraphisch oder röntgenologisch verdächtige Knochenherde aufweisen. Hier werden kurzfristige Verlaufskontrollen gemacht, um die Diagnose so früh wie möglich zu sichern und eine entsprechende Therapie einleiten zu können.
c) bei gesicherten Knochenmetastasen. Hier werden ebenfalls Verlaufskontrollen mit Profilen und Szintigrammen gemacht, um die Dynamik der Prozesse und die Therapieerfolge zu beobachten und eine exakte, auf die aktivsten Herde gerichtete Röntgen- oder Radiotherapie durchführen zu können.

C. Patientengut

Insgesamt wurden 88 Mamma-Carzinom Patientinnen untersucht, bei denen sich ein Altersdurchschnitt von 52,5 Jahren ergab. Dieser Durchschnitt stimmt mit den Angaben in der Literatur überein. Auch hier ist ein Gipfel im 5., 6. und 7. Lebensjahrzehnt festzustellen.

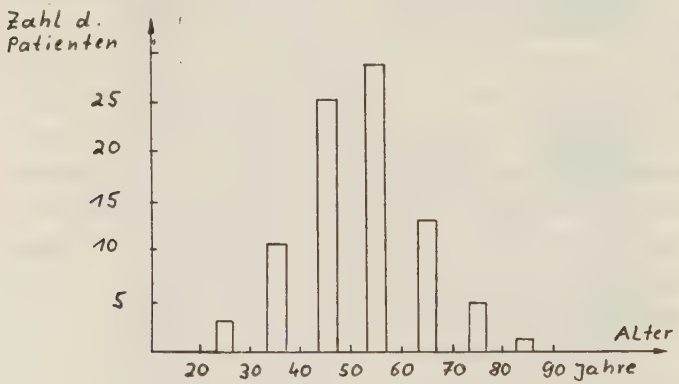


Abbildung 5: Alter der Patientinnen

Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der ersten Ablatio 25 Jahre alt, die älteste 79. Bei einigen Frauen mußte später noch die zweite Brust entfernt werden (s. Tabelle 3). Es ist nicht bekannt, ob es sich in diesen Fällen um eine Metastasierung oder um einen echten Zweittumor handelte. Der kürzeste Zeitintervall zwischen der ersten und zweiten Ablatio waren 6 Monate, der längste 11 Jahre.

Pat. Nr.	Alter bei Ablatio	Ovarfunktion	Nachbe-strahlung	1. Met. bekannt nach OP.	Lokal-rezidive	tastbare Haut- und LK-Met.	Knochenmet.	Organmet.	Therapie
1,4,10,1 4	57	Menopause	ja	2 Jahre	nein	nein	ja	unbekannt	Hornone, Cytostatika
2,3	52	unbekannt	ja	5 Mon.	nein	nein	ja	Leber, Pleura	Horm., Cyt., Hypophysekt
5	52	unbekannt	nein	1 "	nein	nein	ja	Leber	Horm., Cyt.
6	40	Menses	ja	2 3/4 J.	nein	ja	ja	NN, Leber, Dura	Horm., Cyt.
7	62 inop.	Menopause	nein	6 Mon.	nein	unbekannt	ja	Lunge	unbekannt
8	50	Menopause	nein	15 Mon.	nein	nein	ja	keine	Horm., Cyt.
9	31	Menolyse	ja	12 Mon.	nein	nein	ja	Lunge, Leber	Horm., Cyt.
11	39	Menolyse	Vorbestr.	14 Mon.	ja	ja	ja	unbekannt	Horm., Cyt.
11a	38/38	Menolyse	ja	4 J.	nein	ja	ja	unbekannt	Horm., Cyt.
12	48	Menopause	abgebrochen	12 Mon.	unbekannt	unbekannt	ja	unbekannt	Horm., Cyt.
13	77/86	Menopause	nein	7 Jahre	ja	keine weiteren Angaben			
56	79	Menopause	ja	unbekannt	unbekannt	nein	nein	keine	keine
57	43	unbekannt	Vorbestr.	3 1/2 J.	nein	ja	ja	unbekannt	Horm., Cyt., Hypophysekt
59	32	Menolyse	nein	4 J.	nein	nein	ja	Lunge, Leber, Lymphangi-tis ca.	Hormone, Adrenalekt.
61	55	Menopause	ja	keine	nein	ja	ja	keine	Horm.
65	43	Menses	ja	5 J.	ja	ja	ja	unbekannt	Horm.
76	51	unbekannt	nein	Sofort	nein	ja	ja	unbekannt	unbekannt
81	37	Menses	Vorbestr.	3 J.	nein	nein	ja	Lunge, Lymphang. ca.	Horm., Cyt.
84	25	Menolyse	ja u. "	3/4 J.	nein	nein	ja	Leber, Gehirn	Horm., Cyt.
87	49	Menolyse	ja	1/2 J.?	nein	unbekannt	fraglich	unbekannt	unbekannt
88	34/35	Menolyse	ja/nein	2 J.	ja	ja	ja	Leber, Gehirn	Cyt.
103	46	Menses	ja	keine	nein	nein	nein	keine	Horm., Cyt.
110	51	Menopause	ja	11 Mon.	nein	nein	ja	Lunge, Lymphang. ca.	Horm., Cyt.
112	55	unbekannt	ja	14 J.	unbekannt	unbekannt	ja	unbekannt	unbekannt
114	47	Menopause	ja	2 J.	nein	nein	ja	Leber	unbekannt
115	49/53	Menopause	ja/ja	2 J.	ja	ja	ja	Lunge	Horm., Cyt.
117	53/53	Menopause	nein	14 Mon.	nein	nein	ja	Lunge	Horm., Cyt.
119	37	Menolyse	ja	6 Mon.	nein	nein	ja	Lunge, Leber, Milz, Ovar	Cyt.
123	63	Menopause	ja	9 Mon.	nein	ja	ja	Pleura, Leber	Horm.
125	42	Menopause 49	ja	11 J.	nein	ja	ja	Leber	Cyt.
147	40	Ovarektomie	ja	2 J.	nein	ja	ja	Lymphang. ca.?	Cyt.
153	50	unbekannt	nein	17 Mon.	ja, mehrm.	nein	ja	Lunge	Cyt.
158	28	Menolyse	ja	18 Mon.	unbekannt	unbekannt	ja	unbekannt	Horm., Cyt., Adrenalekt.
168	51	Menses	ja	5 J.	nein	nein	ja	Lunge	Horm., Cyt.
179	34	Menolyse 41	ja	1 J.	ja, mehrm.	nein	ja	Lymphang. ca.	Horm., Cyt.
184	53/56	Menopause	ja/ja	3 J.	nein	nein	ja	unbekannt	Horm., Cyt.
186	50	Menolyse	ja	keine	nein	nein	nein	keine	keine
189	56	Menopause	ja	2 J.	nein	ja	ja	Lymphang. ca.	Cyt.
192	52	unbekannt	nein	15 Mon.	ja	nein	ja	Lunge, Pleuritis carcinoma-	Cyt.
194	48	Menolyse	ja	1 J.	nein	nein	ja	Lunge, Lymphang. ca. tosa	
200	68	Menopause	ja	1 J.	ja, mehrm.	ja	nein	keine	keine
217	60	Menopause	ja	5 J.	nein	ja	ja	keine	Horm., Cyt.
219a	53	Totalop. (Ca)	nein	7 J.	nein	ja	fraglich	Lunge	keine
220	47	Menolyse	ja	4 J.	nein	nein	ja	Knochenmark	Horm., Cyt.
223	61	Menopause	ja	15 J.	nein	nein	ja	unbekannt	Cyt.
224	72	Menopause	ja	3 J.	nein	nein	ja	Lunge	keine

Pat. Nr.	Alter bei Ablatio	Ovarfunktion	Nachbestrahlung	1. Met. bekannt nach OP.	Lokalrezidive	tastbare Haut- und LK-Met.	Knochenmet.	Organmet.	Therapie
237	46	Menses	ja	2 1/4 J.	nein	nein	ja	keine	Horm., Cyt.
239	50	Menses	ja	6 J.	nein	ja	ja	Lunge	Horm.
246, 297	51	unbekannt	nein	10 J.	nein	ja	ja	keine	Horm.
253	49	unbekannt	nein	2 J.	ja	ja	ja	Lunge, Pleura	Horm., Cyt.
258	52	unbekannt	nein	3 J.	nein	nein	nein	Lunge	Horm., Cyt.
260	41	Menolyse	nein	3 Mon.	nein	nein	ja	Lunge	Horm.
263	57	Menopause	ja	5 Mon.	nein	nein	ja	Abdomen	Cyt.
264	54/56	Menopause	ja/nein	2 1/4 J.	ja	ja, multipel	ja	Lunge, Pleura, NNR, Leber,	Horm.
265	28/28	Menolyse	ja	4 Mon.	ja	ja	ja	Lymphang. ca. Dura	Horm., Cyt., NNR-Ausschal.
268	45	Menses	unbekannt	1 J.	nein	ja	ja	kl. Becken	Cyt.
270	41	Menolyse	ja	13 Mon.	ja	nein	ja	Lunge, Mediastinum	Cyt.
273	60	Menopause	ja	16 Mon.	nein	ja	nein	keine	Horm., Cyt.
274, 187	62	Menopause	ja	keine	nein	nein	nein	keine	Horm.
275	79	Menopause	ja	keine	nein	nein	nein	keine	keine
276	44	Menses	ja	8 Mon.	ja	ja	ja	Pleura, Leber, Ureter, Uterus, Dura	Horm., Cyt.
277	53 keine OP	Menopause	--	11 J.	--	ja, multipel	ja	Auge, Lunge, Pleura, Leber	Horm., Cyt.
279 keine Angaben									
281	51	unbekannt	nein	3 J.	nein	nein	ja	Pleura	Horm.
283	36	Menolyse	nein	10 Mon.	nein	nein	ja	unbekannt	unbekannt
286	45	Menolyse	ja	18 Mon.	nein	ja	ja	keine	unbekannt
287	45/46	unbekannt	ja/ja	3 J.	ja	nein	ja	Lunge ?	unbekannt
302	76/78	Menopause	ja/ja	3 J.	nein	nein	ja	unbekannt	Horm.
304	61	Menopause	nein	3 1/2 J.	nein	nein	ja	Lunge, Hilus, Leber?, Lymphang. ca.	Horm., Cyt.
314	63	Menopause	ja	6 J.	ja	nein	ja	keine	keine
318	46	Menolyse	Vorbestr.	4 1/2 J.	ja	ja	ja	Lunge	Horm., Cyt.
322	36	Ovarektomie	ja	7 Mon.	nein	ja	ja	keine	unbekannt
325	39	Ovarektomie	ja	3 J.	nein	nein	ja	Thyreoidea	keine
331	44	Menses	ja	keine	nein	nein	nein	keine	keine
332	48	Ovarektomie	ja	sofort	nein	nein	ja	keine	Cyt., Horm.
336	62	Menopause	ja	keine	nein	nein	nein	keine	keine
341, 171	46	Menses	ja	13 Mon.	nein	nein	ja	keine	Horm.
342, 335	49	Menses	ja	3 Mon. vorher	ja	ja	ja	Lunge, Lymphang. ca.	Cyt.
344	50	unbekannt	ja	13 J.	nein	nein	ja	keine	Horm.
345	59	Menopause	ja	9 Mon.	nein	nein	ja	keine	Horm.
346	53	Menopause	ja	3 Mon.	nein	nein	ja	unbekannt	Horm.
349	46	Menolyse	ja	2 Mon.	nein	ja	nein	nein	keine
353	61	Menopause	nein	9 Mon.	nein	nein	ja	keine	keine
354	66	Menopause	ja	2 J.	nein	nein	ja	keine	keine
355	67	Menopause	ja	2 J.	nein	nein	ja	keine	Horm., Cyt.
358, 361	58	Menopause	ja	7 Mon.	nein	ja	ja	keine	Horm.
359	64	Menopause	ja	3 J.	nein	ja	ja	Pleura, Leber	Horm.
360	56	Menopause	unbekannt	9 J.	nein	nein	ja	Lunge, Lymphang. ca.	Horm., Cyt.

Unserer Beurteilung der Histologie liegt die Einteilung nach Albertini zu Grunde. Wir fanden insgesamt:

I. Undifferenzierte Carzinome

1. Carzinoma solidum simplex	26 Fälle	= 29 %
2. Carzinoma solidum szirrhosum	8 Fälle	= 9,0 %
3. Carzinoma solidum medullare	4 Fälle	= 4,6 %

II. Wenig differenzierte Carzinome

4. Carzinoma adenomatosum	2 Fälle	= 2,3 %
5. Ca semiadenomatosum partim szirrhosum	4 Fälle	= 4,6 %
6. Ca semiadenomatosum partim solidum	5 Fälle	= 5,7 %

III. Sonderformen

Gallert-Ca	1 Fall	=
Ca papilliferum	1 Fall	= ges. 3,5 %
Nicht verhornendes Plattenepithel-Ca	1 Fall	=

Ferner ein Kollisionstumor: Hodgekinsarkom und sehr unreifzelliges medulläres Ca. In 36 Fällen = 40,7 % war leider keine Histologie bekannt.
Auch hier zeigt sich die in der Literatur angegebene Verteilung bestätigt: unbefähr 2/3 der Neoplasmen sind undifferenzierte Carzinome.

Traurigerweise metastasieren die Mamma-Carzinome sehr früh. Bereits im ersten Jahr nach der Operation zeigten sich bei einem Drittel unserer Patientinnen Fernmetastasen, auch im zweiten und dritten Jahr häuften sich die Fälle beginnender Metastasierung. In drei Fällen waren schon zum Zeitpunkt der Ablatio Fernmetastasen feststellbar, es handelte sich bereits um das Stadium Steinthal III - IV. Bei

einer Patientin machten erst ausgedehnte osteolytische Beckenmetastasen mit starken ischialgieformen Beschwerden auf den Primärtumor aufmerksam, drei Monate danach wurde sie noch operiert. Bei einer Patientin (Nr. 277) wurde der seit elf Jahren bekannte, falsch behandelte Knoten in der Brust erst nach einer spontanen metastatischen Rippenfraktur als Carzinom erkannt.

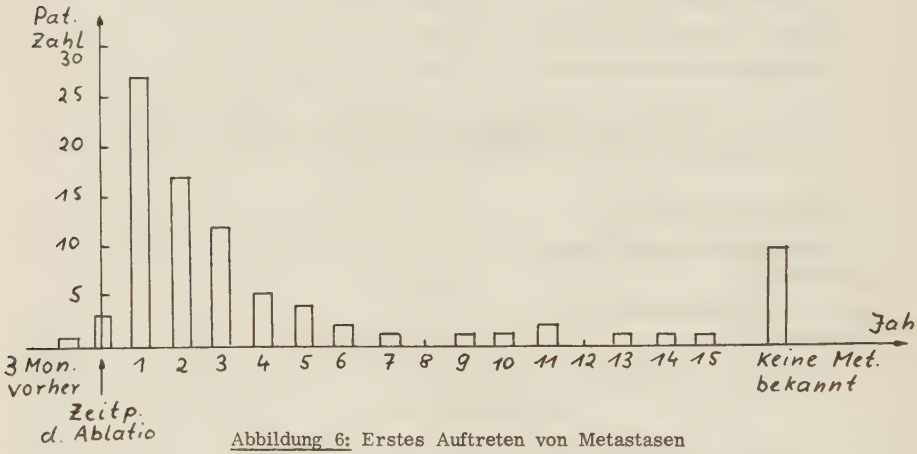


Abbildung 6: Erstes Auftreten von Metastasen

Die Fälle mit sehr spät beginnender Metastasierung seien einzeln aufgeführt:

Nr.	1. Met. bekannt nach:	Alter bei Ablatio:	Histologie:	Metastasentyp:
112	14 Jahren	55 Jahre	unbekannt	gemischt
13	7 Jahren	77/86 J.	undiff. Ca	Weichteilmet.
125	11 Jahren	42 Jahre	Mischform	osteolytisch
223	15 Jahren	61 Jahre	unbekannt	osteolytisch
239	6 Jahren	50 Jahre	unbekannt	osteolytisch
246, 297	10 Jahren	51 Jahre	unbekannt	osteolytisch
277	11 Jahren	53 Jahre	undiff. Ca	gemischt
314	6 Jahren	63 Jahre	undiff. Ca	osteolytisch
344	13 Jahren	50 Jahre	unbekannt	osteolytisch
360	9 Jahren	56 Jahre	unbekannt	gemischt

Der Altersdurchschnitt liegt mit 55,8 Jahren etwas über dem Gesamtdurchschnitt; besondere Therapie wurde außer postoperativer Nachbestrahlung in keinem Fall durchgeführt, die Patientin Nr. 277 war sogar gänzlich ohne Behandlung gewesen. Auffallend ist vielleicht die vorwiegend osteolytische Metastasierung, doch dies mag bei der geringen Zahl der Fälle auf Zufall beruhen.

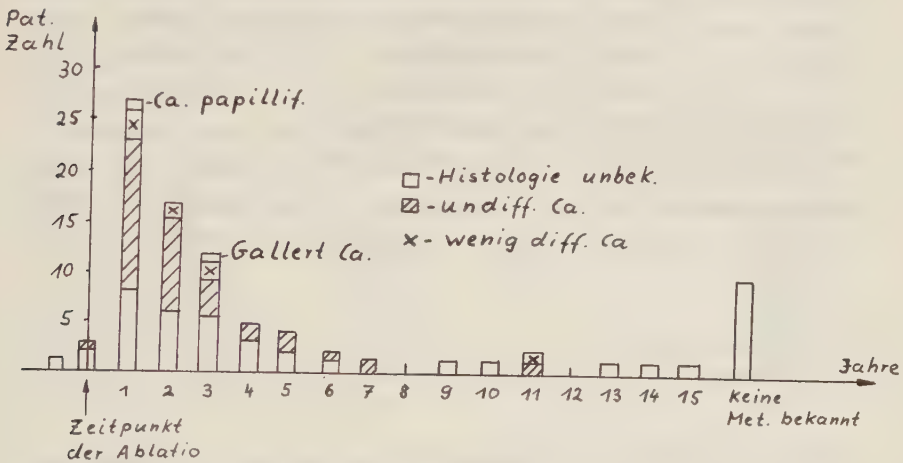


Abbildung 7: Erstes Auftreten der Metastasen in Beziehung zum histologischen Typ

Zwar häuft sich die Metastasierung undifferenzierter Carzinome im ersten und zweiten Jahr, doch kann diese Verteilung dem natürlichen zahlenmäßigen Überwiegen der undifferenzierten Carzinome zuzuschreiben sein. Auffallend ist jedoch, daß alle während der ersten sechs Monate metastasierenden Carzinome zu der Gruppe der undifferenzierten Carzinome gehören; aber auch drei der ausgesprochen spät metastasierenden Fälle sind undifferenzierter Natur. Das einzige Plattenepithel-Ca, dem in der Regel eine schlechte Prognose zugemessen wird (51), blieb bis jetzt drei Jahre ohne röntgenologisch oder szintigraphisch objektivierbare Metastasen, wenn auch mit klinischen Beschwerden.

Es scheint wohl das bereits zitierte Wort von Warren and Witham (79) Gültigkeit zu haben, daß wahrscheinlich wenig Beziehung zwischen dem histologischen Erscheinungsbild und der metastatischen Ausbreitung besteht.

Bei der Untersuchung der Lokalisation der Knochenmetastasen der 88 Patientinnen ergab sich folgendes Bild:

keine Knochenmetastasen	= 19 Fälle
solitäre Knochenmetastasen	= 7 Fälle
multiple Knochenmetastasen	= 62 Fälle

Diese 62 Fälle zeigten folgende Lokalisationshäufigkeit:

Lokalisation der Metastase	Anzahl der Fälle	%	
WS generalisiert	14	22,6 %	
HWS	3	0,5 %	
BWS	36	58,0 %	
LWS	26	42,0 %	
Schädel	12	19,4 %	
Becken	36	58,0 %	87,0 %
Iliosacralfuge (ISF)	18	29,0 %	
Extremitäten	15	24,2 %	
Rippen	5	8,0 %	

Addiert man die Fälle von Generalisierter WS-Metastasierung zu den Befunden der einzelnen WS-Abschnitte, so kann man folgende Verteilung feststellen (Abbildung 8):

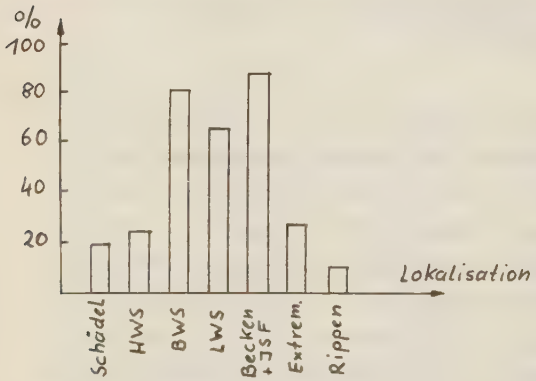


Abbildung 8: Lokalisation der Knochenmetastasen

Entsprechend den Angaben in der Literatur (s. Nr. 66) ist auch bei unseren Patientinnen hauptsächlich das Stammskelett befallen, an erster Stelle das Becken, gefolgt von der BWS.

D. Ergebnisse

1. Vergleich der Sr-Untersuchung mit der Röntgendiagnostik

Die vergleichenden Untersuchungen wurden, den jeweiligen Skelettabschnitten zugeordnet, in Tabelle 4 dargestellt. Hierbei wurden Szintigramme und Profile ergänzend bewertet. Es wurde jede Einzeluntersuchung aufgeführt. Die verwendete Substanz war bis zu Patientin Nr. 274 Sr 85, bei den späteren Untersuchungen wurde die Substanz auf der Tabelle genannt. An den Anfang gestellt wurden alle einmaligen Untersuchungen, daran schließen sich gesondert aufgeführt die Verlaufskontrollen an. Falls im Laufe der Kontrolluntersuchungen ein Skeletteil bestrahlt worden war, ist dies in der Tabelle hinter dem entsprechenden Befund vermerkt.

Verlaufskontrollen

Pat. Nr.	HWS	BWS	LWS	WS gen.	Schädel	Becken	ISF	Hüftgelenk	Extremitäten	Rippen	Isotop
1,4,10 - 1.		- (+) pos.	++ + pos. ↘								Sr 85
			++ ++ pos. ↘								
2.		+ ++ ø	++ ++ ø ↘								"
			++ ++ ø ↘								
3.		++ ++ ø	++ ++ ø								"
			++ ++ ø								
4.			++ ++ ø				- ++ pos.				
			++ ++ ø				DD Arthrose				
2,3 - 1.		++ ++ ø ↘		- + ++ ø ↘				++ ++ ø			"
2.				++ +++ pos.	+ ++ pos.	++ ++ pos. ↘					"
					++ + pos.						
81 - 1.	++ ø (pos)					++ ø (pos.) ↘					"
2.				++ ++ pos.		++ - pos. ↘	++ ++ pos. ↘				"
						+ + pos. ↘	++ + pos. ↘				
						+ + pos. ↘					
						++ ++ pos. ↘					
						++ ++ pos. ↘					
88 - 1.					- - neg.						
2.			(+) ++ ø					(+) ++ ø			Sr 87m
			(+) ++ ø								
3.		+ ++ pos.	++ ++ pos.		- + pos.		- + ø	- ++ pos.			Sr 87m
		- + pos.	++ ++ pos.								
4.					- ++ ø						Sr 87m
					- + ø						
110 - 1.		++ + pos.				++ (+) pos.					Sr 85
		(+) + pos.									
2.		++ ++ pos. ↘	++ ++ pos. ↘			++ ++ pos.	++				"
		++ ++ pos. ↘					DD Arthrose				
3.		++ ++ pos.				++ +++ pos.					"
		++ ++ pos.									
117 - 1.				++ (+)+ pos.		++ - ø ↘		++ ++ pos.			"
2.				++ ++ pos. ↘		++ ++ pos.					"
						- ++ pos. ↘					
3.				++ ++ pos.		++ ++ pos.					"
						++ ++ pos.					
178 - 1.		++ ++ pos.									"
2.		++ ++ pos.									"
3.		++ ++ pos				++ - pos.					"
						++ - neg.					
246 ,											
297 - 1.		++ ++ pos.	+ (+) neg.								"
2.		++ ++ pos. ↘	+ - neg. ↘								Sr85 + Sr 87m
3.		++ + pos.	++ ++ pos.								Sr85 + Sr 87m
264 - 1.		+ + pos.	+ + pos..		ø ø pos.						Sr 85
2.					+/++ ø pos.						"

Pat. Nr.	IIWS	BWS	LWS	WS gen.	Schädel	Becken	ISF	Hüftgelenk	Extremitäten	Rippen	Isotop
277 - 1.		- ++ pos. ↯	- ++ pos.		- ++ pos.						Sr 85
2.		+ ++ pos.	+ ++ pos.		(+) ++ ø	- ++ ø				++ ++ ø	Sr 87m
3.	(+) ++ ø	++ ++ neg.	++ ++ neg.		(+) ++ neg.	++ + neg.	++ ++ neg.		++ + ø		"
		+ ++				++ ++ neg.					
						++ + neg.					
4.		++ ++ pos.	++ ++ pos.		++ ++ pos.		++ (+) pos.	++ + pos.	ø ø pos.		Sr 85
5.									(+) ++ ø		Sr 87m
281 - 1.		++ + (pos) ↯	+ ø ↯			++ ø					"
2.		++ ++ (pos)				++ (+) (pos.)					"
		+ +									
304 - 1.		++ ++ pos. ↯				- - pos.					Sr 85
2.		++ ++ ø									Sr 87m
318 - 1.		+ + pos.	++ ++ pos.		++ ø pos.			++ ++			Sr 85
2.		++ ++ neg. ↯	++ ++ neg. ↯		++ (+) neg.						Sr 87m
322 - 1.		++ - neg.	++ + (pos.)				++ ++ (pos.)				Sr 85
			+ - (pos.)								
2.		++ ++ pos.	++ ++ pos.			+ ++ pos.	++ + pos.				Sr 87m + Sr 85
325 - 1.		- + pos.				++ ++ pos. ↯					Sr 85
2.		- + pos.				++ ++ pos.					Sr 87m
		nach 6 Std.				nach 6 Std.					
3.		- ++ neg.	- ++ neg.			++ ++ neg.					"
335,- 1.		++ ++ pos. ↯				ø ø pos.					Sr 87m + Sr 85
342		- ++ pos. ↯									
		- ++ pos. ↯									
2.		++ ++ pos.				+ - pos.					Sr 85
		- + pos.									
		- + pos.									
355 - 1.			(+) - neg.		++ ++ pos.	++ - (pos.)	+ (+) (pos.)		++ ++ pos.		Sr 87m
2.					- (+) ø	+ - neg.					Sr 85
3.					++ ++ pos.				- ++ pos.		Sr 87m + Sr 85
358,- 1.		(+) ++ neg.									Sr 87m
361 2.		++ ++ pos.									Sr 85
3.		++ ++ pos.									Sr 87m + Sr 85
360 - 1.				++ (+) ø			++ ++ ø				Sr 87m
2.				++ ø neg.			++ ø pos.				Sr 85

Zeichenerklärung:

-	= neg. Befund
(+)	= fraglich positiver Befund
+	= positiver Befund geringer Größe
++	= stark positiver Befund
+++	= besonders stark speichernder Herd
(pos)	= fraglich positives Profil
ø	= es wurde kein Profil bzw. Sz. angefertigt
↯	= Bestrahlung

Tabelle 4: Röntgen-Szintigramm-Profil-Vergleich: einmalige Untersuchungen

Pat. Nr.	HWS Rö	HWS Scan	HWS Pr.	BWS Rö	BWS Scan	BWS Pr.	LWS Rö	LWS Scan	LWS Pr.	WS gen. Rö	WS gen. Scan	WS gen. Pr.	Schädel Rö	Schädel Scan	Schädel Pr.	Becken Rö	Becken Scan	Becken Pr.	ISF Rö	ISF Scan	ISF Pr.	Hüftgelenk Rö	Hüftgelenk Scan	Hüftgelenk Pr.	Extremitäten Rö	Extremitäten Scan	Extremitäten Pr.	Rippen Rö	Rippen Scan	Rippen Pr.	Isotop
5																									(+)	++	ø				85
6				++	++	ø	++	++	ø				++	++	ø				++	++	ø										
7							++	++	ø																						
8							++	++	ø							++	++	ø	++	++	ø				+	-	ø				
																++	-	ø							+	-	ø				
																+	-	ø													
9																						++	++	ø							
11										++	++	ø	++	++	ø																
12	++	++	ø										-	(+)	ø																.
13	o. B.												++	++	ø																..
56				++	++	pos.	++	++	pos.																						
				++	++	pos.	++	++	pos.							++	-	pos.	(+)	++	pos.				++	+	ø				
57				-	++	pos.										++	++	pos.							++	++	pos.				
59				++	++	pos.										++	++	pos.													
61																									++	++	pos.				.
																									(+)	(+)	ø				
65																			++	++	pos.				++	++	pos.				.
																									++	-	neg.				
																									++	++	ø				
76				-	+	pos.																									
84	o. B.																														
87	o. B.																														
103	o. B.																														..
112	++	-	-	++	++	pos.	++	++	pos.																++	++	ø				..
114				++	++	pos.													++	++	ø							++	++	ø	..
115							++	++	ø																						.
119	o. B.																														
123																												+	++	ø	..
125				-	+	neg.																						++	-	neg.	..
147							-	++	pos.																+	(+)	pos.				.
153																									++	++	ø				
158							++	++	pos.	+	+	pos.																			
168																			-	+	pos.				++	++	ø				
184				++	++	pos.	+	-	(pos.)							++	-	(pos.)				++	+	(pos.)				++	++	ø	.
				++	++	pos.	++	(+)	(pos.)													++	-	(pos.)							
				++	++	pos.																									
186				-	ø	pos.	-	ø	pos.																						..
189							++	++	pos.							++	++	pos.													.
194	++	-	neg.	++	ø	pos.	++	++	pos.							++	++	pos.							++	++	pos.				..
200	o. B.																														
217	++	++	pos.	++	++	pos.	-	+	pos.																						..
				+	+	pos.																									
219a	o. B.																														
220				++	++	pos.										++	ø	pos.													
				++	++	pos.																									
223	++	ø	neg.				-	(+)	pos.										++	++	pos.										..
224							+	++	pos.																						.

Pat. Nr.	HWS	BWS	LWS	WS gen.	Schädel	Becken	ISF	Hüftgelenk	Extremitäten	Rippen	Isotop
237			++ ++ pos.						++ ++ ø		Sr'' 85
239											"
253	++ ++ ø	++ ++ pos.	++ ++ pos.				(+) ++ pos.				"
			(+) + pos.								"
258	o. B.										"
260		+ + pos.	++ + pos.			++ ø pos.					"
263		- + pos.									"
265	o. B.										"
268	o. B.										"
270	o. B.										"
273	o. B.										"
274, 187	o. B.										"
275	o. B.										Sr 87m
276		++ ++ pos.	++ ++ pos.			+ + ø					Sr 85
279	o. B.										Sr 85 + Sr 87m
283		++ ++ pos.	++ ++ pos.			++ ++ pos.	++ ++ pos.	++ + pos.	++ (+) pos.		Sr 87m
286			- (+) pos.			++ + pos.		++ + pos.			Sr 85 + Sr 87m
287		- (+) ø	- (+) neg.			- ++ neg.		- ++ neg.			
						++ ++ neg.					Sr 85
302		++ ++ pos.	+ + pos.								
		++ ++ pos.	+ - pos.								
314		- (+) pos.			++ + pos.						Sr 85
					++ + pos.						
					++ - neg.						Sr 85
331	o. B.										Sr 87m
332						++ ++ pos.		++ ++ pos.			Sr 85 + Sr 87m
336	o. B.										Sr 85
341, 171	o. B.										Sr 87m
344		++ ++ ø	(+) (+) ø								
345		+ + ø									Sr 85 + Sr 87m
346							- + neg.				Sr 85
349	o. B.										
353	(+) ø pos.	++ + pos.									Sr 85 + Sr 87m
		++ ++ pos.									Sr 87m
354		- + pos.				- ++ pos.					
		Spond.deform				Loxarth.def.					Sr 85 + Sr 87m
359		(+) (+) neg.	(+) - neg.			++ - neg.					

Es ergab sich folgendes Bild:

Zieht man von den 274 Einzeluntersuchungen die 19 sowohl röntgenologisch als auch szintigraphisch negativen Befunde ab, so bleiben noch

255 Einzelbefunde, davon waren:

139 übereinstimmende Ergebnisse = 53,5 %

59 röntgenologisch Mehrinformationen = 23,4 %

zusammengesetzt aus: a) 27 szintigr. neg. Befunden = 10,6 %

b) 32 röntgenolog. ausgedehntere Befunden = 12,5 %

57 szintigraphischen Mehrinformationen = 23,1 %

zusammengesetzt aus: a) 36 röntgenolog. neg. Bef. = 14,1 %

b) 21 szintigraph. ausgedehnteren Befunden = 9,3 %

In drei Fällen war der Herd nur auf dem Tomogramm nachträglich diagnostizierbar, nachdem das Szintigramm ein positives Ergebnis gezeigt hatte. In einem Fall führte die Spur durch eine Profilerhöhung von 2,94 auf bereits ausgeprägte, auch röntgenologisch manifeste Schädelmetastasen. In drei Fällen war das Profil bei osteolytischen Metastasen in der HWS (röntgenologisch stark positiv) negativ. Ein zusätzlich angefertigtes Szintigramm war ebenfalls negativ; Verlaufskontrollen wurden keine gemacht. Möglicherweise spielt der große Kollimatorabstand über der HWS-Senke hierbei eine Rolle.

Eine Tibiametastase wurde gefunden, einmal der Befall des Knies, dreimal war die Fußwurzel erkrankt. Man sieht, daß auch die vor Metastasen relativ sicheren Bezugspunkte kritisch bewertet werden müssen.

Verschiedene röntgenologisch positive Herde, sowohl osteolytisch wie osteoplastischer Natur, speicherten bei demselben Patienten unterschiedlich stark bzw. überhaupt nicht. Nach Sklerosierung eines Herdes auf Grund einer Bestrahlungstherapie

wurde dieser auch szintigraphisch darstellbar. Ein kleiner, szintigraphisch schon erfaßter Herd konnte bei Kontrolluntersuchungen erst wieder aufgelöst werden, wenn optimal auf ihn eingestellt wurde: "Unter optimaler Einstellung verstehen wir die spezielle Einstellung auf den zu untersuchenden Herd. Bei Einstellung auf einen gleich speichernden, aber größeren Herd kann ein kleinerer Herd übersehen werden". (Frey 29).

2. Beziehung zu Metastasentyp und Histologie

Jeder einzelne Befund wurde auf seinen Metastasentyp untersucht, um eine eventuelle Beziehung zwischen Metastasentyp und Darstellbarkeit im Szintigramm bzw. Röntgenbild herauszuarbeiten.

	osteolytisch u. vorwiegend osteolytisch		gemischt		osteoplastisch u. vorwiegend osteoplastisch		unbekannt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Übereinstimmung Rö. und Sz.	75	54,4	29	63,0	32	50,0	3	-
Röntgen-Mehrinformation	33	23,9	13	28,3	13	20,7	0	-
Strontium-Mehrinformation	30	21,7	4	8,7	19	29,7	4	-
Gesamt	138	100,0	46	100,0	64	100,0	7	-

Die Einteilung geschah nach dem makroskopischen Erscheinungsbild auf dem Röntgenphoto. Da die Unterschiede zwischen osteolytisch - vorwiegend osteolytisch und osteoplastisch - vorwiegend osteoplastisch oft sehr gering waren, wurden in der Endbewertung die beiden Gruppen zusammen betrachtet.

Folgende Tabelle differenziert die Röntgen- bzw. Szintigraphiemehrinformationen:

Met. typ	Röntgen-Mehrinformation a) Szintigr. neg. = 27	Szintigraphie-Mehrinformation a) Röntgenolog. neg. = 36
osteolytisch	19 Fälle	21 Fälle
vorwieg. lytisch	---	1
gemischt	4	1
vorwieg. plastisch	2 vorwiegend ganz	8
osteoplastisch	2 kleine Herde	2
unbekannt	-	3
	b) röntgen. ausgedehnter = 32	b) szintigraph. ausgedehnter = 21
osteolytisch	13 Fälle	6 Fälle
vorwieg. lytisch	1	2
gemischt	9	3
vorwieg. plastisch	4	8
osteoplastisch	5	1
unbekannt	-	2

Beziehung zu Histologie

Der Versuch, einen eventuellen Zusammenhang zwischen Metastasentyp und Histologie aufzuzeigen scheiterte an den unvollständigen histologischen Angaben in den Krankengeschichten.

3a) Besondere Besprechung: Röntgen positiv - szintigraphisch negativ

Die szintigraphisch negativen Befunde einzeln aufgeführt:

Herdlokalisation	Ausdehnung im Röntgenbild	Metastasentyp
Schädelbasis	diffus	osteolytisch
HWS (2 Befunde)	HWK 3-5 diffus	osteolytisch
	HWK 6-7 diffus	osteolytisch
BWS	Th 12	gemischt
LWS = (5 Befunde)	L 1	osteolytisch
	L 2	osteolytisch
	L 3	osteoplastisch
	LWS diffus	osteolytisch
Sitzbein = (7 Befunde)	diffus	gemischt
	2,3 cm	osteolytisch
	1,2 cm	osteoplastisch
	2,3 cm	osteolytisch
	unbekannt	vorw. plastisch
	unbekannt	vorw. plastisch
	1,2 cm	osteolytisch

Herdlokalisation	Ausdehnung im Röntgenbild	Metastasentyp
Schambein = (3 Befunde)	diffus	gemischt
	2,3 x 1,7	osteolytisch
	4,6 x 2,9	osteolytisch
Beckenschaufel = (3 Befunde)	1,2 x 4,6	osteolytisch
	3,5 x 3,5	osteolytisch
	diffus	osteolytisch
Hüftgelenk	diffus	osteolytisch
Trochanter = (2 Befunde)	4,6 x 3,5	gemischt
	2,9 x 2,3	osteolytisch
Rippen	10. 11. Rippe	osteolytisch
Extremitäten	2,3 x 3,5	osteolytisch

Auffallenderweise bleiben die Schädelbasis und die HWS, obwohl röntgenologisch stark positiv, in drei Fällen osteolytischer Metastasierung negativ. Die übrigen negativen Wirbelsäulenbefunde waren auch im Röntgenbild nur schwach bzw. fraglich positiv. Auffallend sind weiter die vielen negativen Befunde (osteolytisch wie auch -plastisch) an Scham- und Sitzbeinen; zwei Herde waren zu klein um dargestellt werden zu können, alle anderen aber durchaus im Bereich der szintigraphischen Erkennbarkeit, was die Größe, d. h. das Auflösungsvermögen, betrifft. Jedoch war hier die spezifische Anreicherung zu gering, so daß keine Darstellung im Szintigramm erfolgte (s. S. 25). Auch in der Beckenschaufel und den Trochanteren waren große Osteolysen von mehreren cm Durchmesser in fünf Fällen negativ (Nr. 8, 8, 8, 184, 359). Die Rippenbefunde sind oft zu klein, um szintigraphisch noch erfaßt werden zu können. Ein osteolytischer Herd in der Kniescheibe zeigte eine deutliche Aussparung im Vergleich zur kontralateralen Seite (Nr. 283).

Leider ist von diesen negativen Befunden nur in wenigen Fällen der weitere Verlauf bekannt. Einmal zeigte sich nach drei Wochen, zweimal nach drei Monaten, ein szintigraphisch positives Ergebnis.

Die überwiegende Zahl, vor allem der größeren Herde, ist osteolytischer Natur; die beiden osteolplastischen Herde liegen unter dem szintigraphischen Auflösungsvermögen.

Von den szintigraphisch negativen Befunden waren 20 mit Sr 85 gemacht worden, viele am Anfang der Untersuchungsreihe. 7 Defekte konnten auch mit Sr 87m nicht diagnostiziert werden.

3b) Besondere Besprechung: Szintigraphisch positiv - Röntgen negativ

Die röntgenologisch negativen Herde einzeln aufgeführt:

Herdlokalisation	Größe auf dem Szintigr.	Metastasentyp
BWS = (14 Befunde)	3 x 2 cm	osteolytisch
	3 x 5	osteoplastisch
	2 x 4	unbekannt
	3 x 15 diffus	vorw. plastisch
	3 x 5 diffus	osteolytisch
	10 cm diffus	unbekannt
	13 cm diffus	osteolytisch
	16 cm diffus	osteolytisch
	20 cm diffus	osteolytisch
	3 x 4 cm	osteolytisch
	3 x 5	osteolytisch
	3 x 3	unbekannt
	15 cm diffus	unbekannt
	15 cm diffus	osteolytisch
LWS = (6 Befunde)	7,5 x 4 cm	gemischt
	3 x 4 cm diffus	osteolytisch
	4 x 4	osteolytisch
	5 cm	osteolytisch
	3 cm	osteolytisch
	4 x 3 cm	osteolytisch
WS generalisiert = (2 Befunde)	diffus gen.	osteolytisch
	diffus gen.	vorw. plastisch
ISF = (3 Befunde)	3 cm	vorw. plastisch
	6 x 5 cm	vorw. lytisch
	3 x 2 cm	osteolytisch
Hüftgelenk = (2 Befunde)	3 x 3 cm	vorw. plastisch
	5 x 2,5 cm	osteolytisch
Os sacrum = (2 Befunde)	7 x 5 cm	osteoplastisch
	4 cm	osteolytisch
Becken = (2 Befunde)	mehrere 3-6 cm	vorwieg. plastisch
	4 x 5 cm	unbekannt
Kalotte	7 x 3 cm	vorw. plastisch
Stirnbein	5 cm	vorw. plastisch
Schädelbasis	diffus	osteolytisch

22 der 36 röntgenologisch stummen Herde sind in der Wirbelsäule lokalisiert. Es sind einige große, einzelne Osteolysen bis 5 cm Durchmesser, meist aber diffus osteolytische Prozesse, die bis zu einer Ausdehnung von 16 cm ein diffuses Speicherungsbild zeigen und auf dem Röntgenphoto unter dem Bild einer uncharakteristischen Osteoporose verlaufen. Das Szintigramm deckt diese diffus osteolytischen Prozesse der Wirbelsäule häufig schon in ihrem Anfangsstadium auf, während sie röntgenologisch meist erst als fortgeschrittene Krankheitsprozesse verifiziert werden können.

Mehrere, in den Ileosacralfugen, dem Hüftgelenk, dem Os sacrum, zweimal auch in der Beckenschaufel gelegene, bis 8 x 5 cm große Defekte, speicherten szintigraphisch deutlich, waren auf dem Röntgenbild aber nicht erkennbar. Hierunter sind etwa gleich viele osteolytisch wie osteoplastische Metastasen zu verzeichnen. An diesen röntgenologisch schwer zugänglichen Stellen ist das Szintigramm dem Röntgenbild an Aussagekraft oft überlegen. Auch zwei große (7 x 3 und 5 cm), vorwiegend osteoplastische, gut speichernde Herde in Kalotte und Stirnbein konnten anfangs nur szintigraphisch, nicht aber röntgenologisch manifestiert werden.

Einige der aufgeführten Herde wurden röntgenologisch positiv nach:

	Metastasentyp:
8 Monaten	osteolytisch
13 Monaten	osteolytisch
4,5 Monaten	osteolytisch
3 Wochen	osteolytisch
2 x 3 Wochen	vorw. plastisch
7 Wochen	vorw. plastisch
2 x 7 Monaten bis zum Abschluß der Untersuchungen	osteolytisch

4. Vergleich der Strontium-Untersuchungsmethoden

Sr 85 und Sr 87m Lokalszintigramm bzw. Körperprofil (7 Patientinnen)

Bei den meisten Patientinnen wurden die Untersuchungen mit Sr 85 oder Sr 87m durchgeführt. Bei 7 Patientinnen wurden über 18 betroffenen Skelettstellen zum gleichen Zeitpunkt Körperprofile und Szintigramme sowohl mit Sr 85 als auch mit Sr 87m vorgenommen. Der Vergleich ergab:

Die Sr 87m-Profilkurven waren negativ bis fraglich positiv; in einem Fall zeigte sich nach 6 Stunden ein positives Ergebnis. Das Beckenquerprofil zeigte bei einer Patientin Seitendifferenz.

Die Sr 85-Profilkurven zeigten bis auf einen Fall positive Ergebnisse. Bei dieser osteolytischen Metastasierung, die auch im Röntgenbild bis auf einen Beckenherd noch nicht diagnostiziert werden konnte, nahm die Kurve insgesamt einen unruhigen Verlauf, der aber noch nicht pathologisch wertbar war.

Beim Szintigramm dagegen war Sr 87m eindeutig überlegen. Vor- und Nachteile der beiden Nuklide wurde schon an anderer Stelle geschildert. Die kurze physikalische und biologische HWT führen zu nur 1 % der Strahlenbelastung von Sr 85 wodurch häufige Kontrolluntersuchungen möglich werden. Wegen der hohen verabreichten Aktivitäten können mehr Herde als mit Sr 85 aufgespürt werden. Die Qualität des Szintigramms ist durch die hohe Impulszahl/sec. gegenüber dem Sr 85-Szintigramm entscheidend verbessert.

Das Szintigramm zeigte von den 18 Einzeluntersuchungen 6 übereinstimmende Ergebnisse. Ein Herd war auf dem Sr 85-Scan ausgedehnter. Bei 11 Herden brachte das Sr 87m-Szintigramm Mehrinformation: davon ließen 7 Herde eine wesentlich größere Ausdehnung und Aktivität erkennen, 4 mal war das Sr 85-Szintigramm sogar negativ (2 dieser Sr 85 negativen Herde waren röntgenologisch stark positiv, die beiden anderen waren auch auf dem Röntgenphoto stumm).

Nr.	Lokalisation	Sr 87m		Sr 85		Röntgen
		Scan	Profil	Scan	Profil	
88	Kalotte	++	(pos.)	+	pos.	-
283	BWS	+	(pos.)	++	pos.	++
	Os sacrum	+(+)	(pos.)	+	pos.	++
	Hüftgelenk	+	re > li	-	re > li	++
	Knie	(+)	fehlt	-	fehlt	++
	ISF	+(+)	re > li	(+)	re > li	++
287	BWS	(+)	neg.	-	neg.	-
	LWS	(+)	neg.	-	neg.	-
	Os sacrum	++	neg.	+	neg.	-
	Hüftgelenk	++	neg.	+	re > li	-
318	BWS	++	neg.	+	pos.	++
	LWS	++	neg.	++	pos.	++
325	Os ileum	++	nach 6	++	pos.	++
	BWS	+	Std. pos.	+	pos.	-
346	ISF	+	neg.	+	pos.	-
	BWS	-	neg.	-	neg.	-
355	Kalotte	++	fehlt	++	pos.	++

VII. DISKUSSION

Die Grundlage für die Radiostrontiumeinlagerung sind Stoffwechselvorgänge, die darauf beruhen, daß radioaktives Strontium anstelle des Calzium in freies Osteiod des Knochens eingebaut wird. Die Strontiumeinlagerung besitzt grundsätzlich nur Aussagekraft über die An- und Umbauvorgänge im Knochen, sie ist von der Natur des zugrundeliegenden Prozesses unabhängig und somit unspezifisch. Bedingungen für einen vermehrten Einbau von Radiostrontium können durch eine Vielzahl von Vorgängen gegeben sein:

So kann eine vermehrte Anreicherung von Radiostrontium in pathologisch verändertem Knochen vorkommen wie bei gutartigen (49, 68), bösartigen primären und sekundären Knochengeschwülsten (9, 15, 20, 28, 29, 30, 31, 47, 67), bei entzündlichen Knochenprozessen (9, 11, 29, 30, 67), bei Traumen (26), bei Arthritiden und bisweilen auch degenerativen Gelenks- und Wirbelsäulenerkrankungen, wenn der umgebende Knochen reaktiv einbezogen ist (48, 49, 67, 75), bei Systemerkrankungen wie M. Paget und M. Recklinghausen (11, 30, 50, 68) und M. Bechterew (49).

Allgemeine Tendenz ist, daß mit zunehmender Abheilung von Osteomyelitiden, von Frakturen, von Gelenkserkrankungen und auch bei Abheilung einer Wirbeltuberkulose die Strontiumanreicherung bei Verlaufskontrollen rückläufig ist und sich im Laufe der Zeit bei völliger Konsolidierung sogar normalisiert.

Andererseits kommt es bei Wiederaufflackern dieser Erkrankungen zu erneuten stärkeren Anreicherungen, die dann charakteristisch für ein noch aktives Stadium bzw. eine Progredienz sind.

Bei den Knochensystemerkrankungen (M. Paget, M. Recklinghausen) und den chronischen Gelenksentzündungen ist hingegen mehr eine gleichmäßige Aktivitätserhöhung bei Verlaufskontrollen über längere Zeit typisch.

Zur Erfassung der quantitativen Aktivitätsanreicherung bei Verlaufskontrollen ist methodisch die

PROFILMESSUNG mit Sr 85 geeignet, da sie über den Aktivitätsvergleich mit der gesunden Seite bzw. beim Achsenskelett mit der Ferse und/oder Tibiamitte Standardwerte ergibt. Bei Heranziehung der Ferse als Bezugspunkt für den gesunden Knochen muß allerdings eine Metastasierung in die Fersen ausgeschlossen werden, wie wir sie immerhin in 3 von 89 Fällen fanden. Dann ist die Tibiamitte als Vergleichspunkt sehr geeignet.

Die lokale Ausdehnung der Knochenherde kann mit dem

lokalen SZINTIGRAMM besser als mit dem Profil erfaßt werden, da die Form des Herdes nur szintigraphisch zu erkennen ist und außerdem die Detailerkennbarkeit mit dem Szintigramm wesentlich höher als beim Profil ist (s. S. 25). Die Szintigraphie mit 1 - 2 mCi Sr 87m 1 - 2 Stunden post injektionem erwies sich bei unseren Untersuchungen als besser als mit 0,1 mCi Sr 85 nach 2 Tagen, da die wesentlich höhere Impulsausbeute mit Sr 87m noch Herde erkennen ließ, die mit Sr 85 weniger gut oder überhaupt nicht zu sehen waren. Bei unserem Vergleich von 15 Einzeluntersuchungen waren:

6 Herde mit Sr 85 und Sr 87m übereinstimmend positiv
4 Herde mit Sr 85 negativ, mit Sr 87m positiv
7 Herde mit Sr 87m wesentlich ausgedehnter
1 Herd mit Sr 85 ausgedehnter

Frühdiagnostik von Knochenmetastasen

Die Strontiumuntersuchung ist zur Suche nach Knochenmetastasen indiziert, wenn klinische Beschwerden vorliegen und das Röntgenbild negativ oder fraglich ist. Bei positivem Röntgenbild kann die Szintigraphie zur Suche nach weiteren Herden herangezogen werden.

In einem Teil der Fälle ist das Szintigramm früher positiv als das Röntgenbild und zwar besonders an röntgenologisch schwer zugänglichen Stellen wie die Schä-

delbasis, die Ileosacralfuge, das Hüftgelenk und vor allem die Wirbelsäule. Aber auch bei infiltrierenden, z. B. vom Knochenmark ausgehenden Metastasen, die noch zu keiner größeren, im Röntgenbild sichtbaren Einschmelzung geführt haben, kann das Szintigramm deutlich früher positiv als das Röntgenbild sein. Unsere Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis:

255 Einzelbefunde, davon waren:

139 mal übereinstimmende Befunde von Röntgenbild und Szintigramm

59 mal röntgenologisch Mehrinformationen, zusammengesetzt aus:

a) 27 szintigraphisch negativen Befunden

b) 32 röntgenologisch ausgedehnteren Befunden

57 mal szintigraphischen Mehrinformationen, zusammengesetzt aus:

a) 36 röntgenologisch negativen Befunden

b) 21 szintigraphisch ausgedehnteren Befunden

Somit ist bei klinisch fraglichen Knochenmetastasen des Mammakarzinoms die Strontiumuntersuchung in Ergänzung zum Röntgenbild eine wertvolle Hilfe, da immerhin in 36 von 255 Fällen die Strontiumuntersuchung früher positiv war als das Röntgenbild oder mehr Herde zeigte als röntgenologisch vermutet wurde (s. S. 40 und Tabelle 4). Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit dem Befund anderer Autoren bei den verschiedensten Knochenmetastasen (15, 23, 43, 48).

Szintigraphisch negativ und röntgenologisch positiv waren vor allem sog. "reine Osteolysen", die keine oder nur eine geringe umgebende Herdreaktion besitzen. Hier waren manchmal sogar 5 cm große Defekte in der Schädelkalotte oder in der Beckenschaufel szintigraphisch negativ. Sie konnten sich in Einzelfällen sogar als negative "Aussparungen" gegenüber der normalen Anreicherung im umgebenden gesunden Knochengewebe andeuten. Vorwiegend kleine Defekte in Rippen, Schenkelhälsen sowie Sitz- und Schambeinen waren öfters negativ und röntgenologisch positiv: Nach unseren experimentellen Untersuchungen sind Herde von 1,0 - 1,5 cm nur bei sehr hoher spezifischer Anreicherung positiv (s. S. 25), während Herde

ab 2 - 2,5 cm regelmäßig bei mittlerer Anreicherung gute Darstellungsvoraussetzungen haben.

Die Untersuchung der Metastasentypen der einzelnen Herde in Bezug auf ihre Darstellbarkeit im Szintigramm bzw. Röntgenbild ergab:

	osteolytisch u. vorwiegend osteolytisch		gemischt		osteoplastisch u. vorwiegend osteoplastisch		unbekannt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Übereinstimmung Rö. und Sz.	75	54,4	29	63,0	32	50,0	3	-
Röntgen-Mehrinformation	33	23,9	13	28,3	13	20,7	0	-
Strontium-Mehrinformation	30	21,7	4	8,7	19	29,7	4	-
Gesamt	138	100	46	100	64	100	7	-

In jeweils über der Hälfte der Fälle waren Röntgenbild und Szintigramm bei allen Metastasentypen übereinstimmend positiv.

Das Szintigramm ergab bei ostoplastischen Metastasen öfter Mehrinformation gegenüber osteolytischen und gemischten Metastasen, während sich das Röntgenbild bei den osteolytischen und gemischten Metastasen als aussagekräftiger erwies.

Um das weitere Schicksal eines Herdes richtig beurteilen zu können, sind bei Verlaufskontrollen beide Untersuchungsmethoden, Körperprofil und lokales Szintigramm, nötig.

Szintigraphisch negative Osteolysen lagern unter Bestrahlung Kalk ein und werden szintigraphisch positiv als Zeichen der Heilung (s. Tab. 4, Pat. Nr. 117, 246/297, 335/342).

Szintigraphisch positive osteoplastische und gemischte Metastasen zeigen unter Bestrahlung als Ausdruck der Besserung eine Abnahme der Speicherung. Ein Wiederanstieg der Speicherungswerte oder das Auftreten neuer Herde ist als Zeichen fortschreitender Metastasierung zu werten (s. Tab. 4, Pat. Nr. 1, 2, 81, 88, 277, 281, 318).

Bei vorwiegend osteoplastischen Metastasen ist bei fortschreitender Eburnisierung eine Abnahme der Sr 85 und Sr 87m-Speicherung trotz maximaler Röntgeneburnisierung zu beobachten, weil der Strontiumumsatz niedriger wird im Sinne eines voll gesättigten, eburnisierten Knochenumbaus (Stadium IV bei osteoplastischer Metastasierung). Dies ist vergleichbar mit einem stark verdickten Knochen nach früherer Osteomyelitis (Charkes).

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Von 1965 bis März 1969 wurden von 88 Patientinnen mit (bis auf 1 Ausnahme) operiertem Mammakarzinom Strontium-Profilkurven vorwiegend mit Sr 85 und Strontium-Szintigramme mit Sr 85 und Sr 87m durchgeführt. In 62 Fällen traten multiple, in 7 Fällen solitäre Knochenmetastasen auf, 19 mal wurde kein Knochenbefund erhoben.

Bei 20 Patientinnen wurden Verlaufskontrollen nach Therapie durchgeführt.

Zum quantitativen Vergleich wurden Sr 85-Profilkurven 48 Stunden post injectionem vorgenommen. Sr 87m eignet sich zum Profilvergleich nicht, da innerhalb weniger Stunden die Verteilung im Knochen noch nicht genügend abgeschlossen ist.

Das lokale Szintigramm mit Sr 87m bringt gegenüber Sr 85 Vorteile bei der Herddarstellung. Auf Grund der höheren Impulsrate bei höheren verabreichten Aktivitäten speichern viele Herde ausgedehnter, oder zusätzliche Herde können aufgespürt werden.

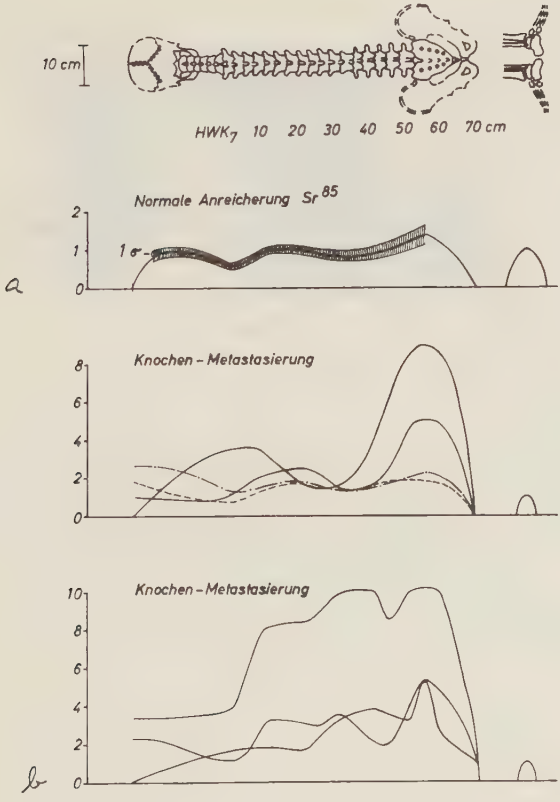
Der Vergleich mit dem Röntgenbild zeigte von 255 Einzelbefunden 139 mal übereinstimmende Ergebnisse. In 59 Fällen ergab das Röntgenbild Mehrinformation, in 57 Fällen das Szintigramm.

Die Verlaufskontrollen zeigten bei Konsolidierung des Prozesses eine Abnahme der Speicherung, bei fortschreitender Metastasierung im allgemeinen eine Speicherungszunahme oder neue Herde. Bei starker Eburnisierung generalisierter osteoplastischer Metastasierung nahm die Speicherung bei der Verlaufskontrolle meist ab. Osteolytische, zunächst szintigraphisch negative Herde können positiv werden, wenn sie nach der Strahlentherapie rekalzifizieren. Das "Positivwerden" ist in diesen Fällen als Zeichen der Reparation zu werten. Die gleichzeitige Röntgenuntersuchung ist zur richtigen Deutung der Skelettbefunde unumgänglich notwendig.

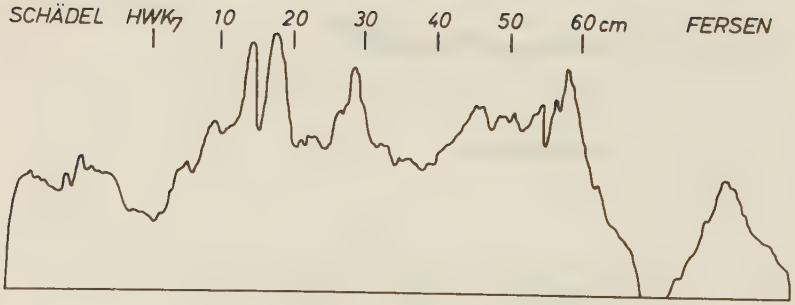
In Verbindung mit dem Röntgenbild geben Szintigramm und Profilmessung Auskunft über die Dynamik des Mineralumbaus und stellen damit eine Ergänzung zum Röntgenverfahren dar. Insbesondere an röntgenologisch schwer zugänglichen Stellen und bei Knochenmarksmetastasen ohne röntgenologisch faßbare Veränderungen ist das Szintigramm oft positiv, wenn das Röntgenbild noch negativ ist, so daß sich die Methode auch zur Suche nach Knochenmetastasen bei klinischen Beschwerden und negativem oder fraglichem Röntgenbefund eignet. Metastasen können ferner ausgedehnter und zahlreicher sein als auf dem Röntgenbild sichtbar. Dann bildet die Strontium-Szintigraphie eine Hilfe für die Feldeinstellung zur Strahlentherapie.

IX. VERLAUFSKONTROLLEN

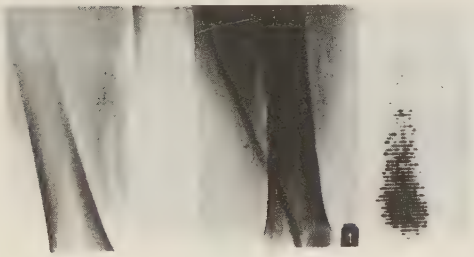
Beispiel 1: Verschiedene pathologische Sr 85-Profilkurven

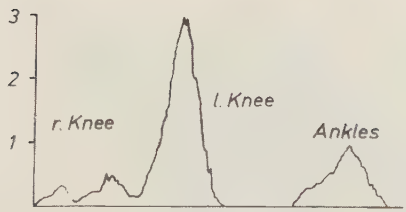


Beispiel 2: Zwei getrennt auflösbare Herde in der BWS

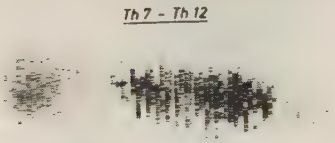


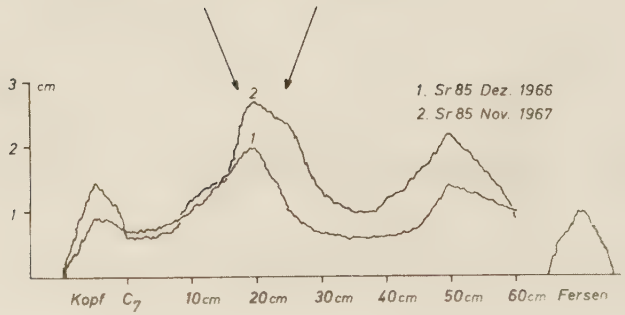
Beispiel 3: 53 Jahre Mammakarzinom. 0,1 mCi Sr 85.
Frühdiagnostik einer Knochenmetastase im Markraum des linken Femur. Starke Strontiumanreicherung im Vergleich zur gesunden Seite. Röntgenübersichtsbild und Arteriogramm negativ. Stärkere Schmerzen im linken Oberschenkel. Drei Wochen später Spontan-Fraktur.





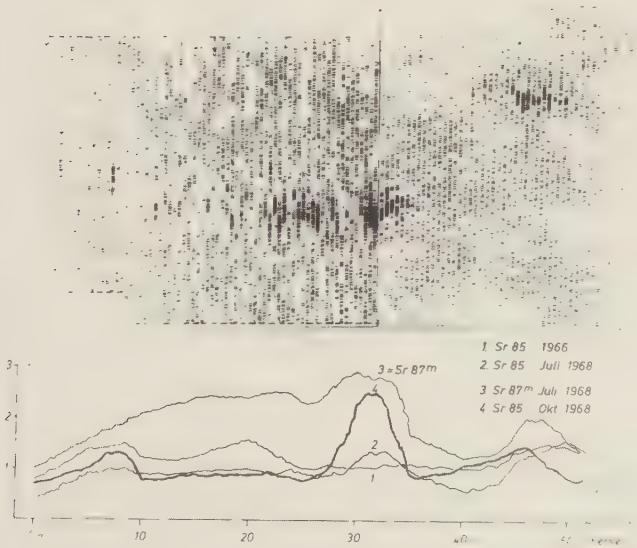
Beispiel 4: 46 Jahre. Mammakarzinom. 0,1 mCi Sr 85.
Im Profil in 11 Monaten deutlicher Anstieg der Speicherung innerhalb osteoplastischer Metastasen. Im Röntgenbild und lokalen Szintigramm unveränderte Herdausdehnung. Die Zunahme im Profil spricht für Fortschreiten der Metastasierung. Klinisch allgemeine Verschlechterung mit Lebermetastasen. Tod im April 1968.





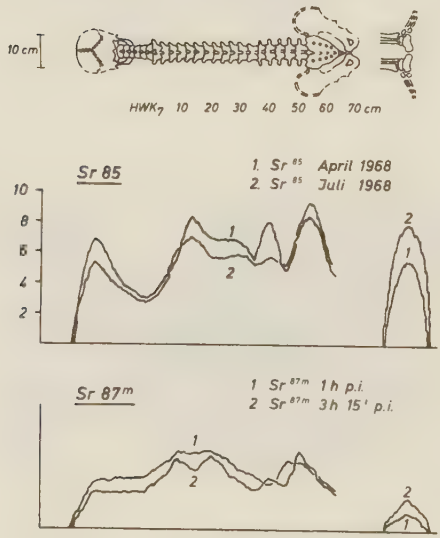
Beispiel 5: 36 Jahre. Mammakarzinom. 0,1 mCi Sr 85 und 2,0 mCi Sr 87m. Starke Gipfelbildung im Profil bei rascher Entwicklung einer osteoplastischen Metastase in L 5 innerhalb von 3 Monaten. Schon im Juli 1968 an dieser Stelle leichte Erhöhung des Profils bei noch unauffälligem Röntgenbild. Frühere Metastasen der BWS nach Bestrahlung (1966) konsolidiert. Im Profil 1968 hier niedrigere Speicherung als 1966 als Zeichen der Remission. Beckenmetastasen. Metastase im Os occipitale szintigraphisch besser erkennbar als röntgenologisch. Sr 87m-Profil nicht so ergiebig wie Sr 85-Profil, da Verteilung noch nicht abgeschlossen.

Klinisch allgemein fortschreitende Metastasierung, Tod im Januar 1969.



Beispiel 6: 64 Jahre Mammakarzinom. 0,1 mCi Sr 85 und 1,5 mCi Sr 87m. Deutliche Abnahme der Strontiumspeicherung über Schädel und LWS bei Remission nach Bestrahlung und Zytostatika. Schädelmetastase im lokalen Szintigramm bei Spätuntersuchung im Oktober 1968 unschärfer begrenzt, klinisch beschwerdefrei.

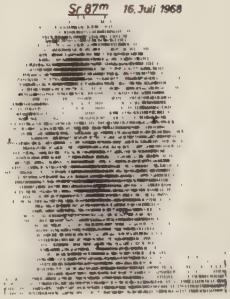
Vermehrte Anreicherung in der rechten Fußwurzel vermutlich durch Metastase. Sr 87m-Profil 3 Stunden nach Injektion weniger aussagefähig als Sr 85-Profil nach 2 Tagen. Normale Anreicherung in der Schädelbasis bei Sr 87m. Klinisch Skelett-, Haut- und Pleurametastasierung, zur Zeit (April 1969) noch anhaltende Remission.



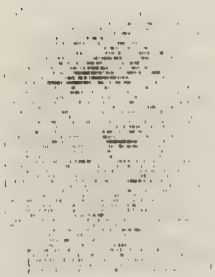
Mammakarzinom

^{85}Sr 3. Mai 1968

^{87m}Sr 16. Juli 1968



^{85}Sr 31. Oktober 1968



LITERATUR

1. Abrams: Cancer 1950, 3, 74 - 85
2. Achatzky: Das Mammakarzinom im Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik München von 1948 - 1962. Med. Diss. München 1965
3. von Albertini: Histologische Geschwulstdiagnostik, Thieme-Verlag
4. Babaiantz: J. Radiol. Electrol. 29 (1948), 333
5. Bauer, A.: J. Exp. Med. 49, (1929), 145
6. Bauer, K.H.: Das Krebsproblem, Springer-Verlag 1948
7. Bauer und Ray: J. Bone and Jt. Surgery, 40 A, (1958), 171
8. Bauer und Scoccianti: Acta Orthop. Scand (1961), 31, 558
9. Bauer und Wendeberg: J. Bone and Jt. Surgery 41 B, (1959), 558
10. Berger: Acta histochemika, Bd. 22, (1965), 298 - 308
11. Bessler: Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967), 43 - 51
12. Blau et al.: J. Nuclear Med. 3, (1962), 332
13. Bloom: Am. N. Y. Acad. Sci. 114 (1964), 747
14. Bruck und Lorbeck: Bruns Beitrag zur klin. Chirurgie 1954
15. Charkes, Sklaroff: J. Nucl. Med. 5 (1964), 168
16. Charkes, Sklaroff: Am. J. Roentgen. 96 (1966), 647 - 656
17. Charkes, Sklaroff, Bierly: Am. J. Roentgen. 91 (1964), 1181
18. Cohn et al.: Rad. Research 17 (1962), 173
19. Copp: Amer. J. Med. 22 (1957), 275
20. Corey et al.: J. Nucl. Med. 3 (1962), 454
21. Dargent und Heim: Presse Méd. 56 (1948) 516
22. Dow, Staubury: Strahlentherapie, Sonderband 45 (1960), 50
23. Dronkers: Het opsporen van tumormetastasen in het skelet met behulp van Strontium-85. Med. Diss. Utrecht 1966
24. Dudley et al.: Radiology 55 (1950), 571
25. Fanfani et al.: Arch De Vecchi Anat. pat. 18 (1952), 937
26. Feldmeier: Profilmessungen mit Strontium 85 bei gesunder und erkrankter Wirbelsäule. Med. Diss. München 1969

27. Fleming et al.: Radiology 77 (1961), 635
28. Frey et al.: Radiologia Austriaca, Sonderdruck aus Bd. XVIII (1968), Heft 2
29. Frey et al.: Fortschritt Röntgenstrahlen, 106 (1967), 216 - 224
30. Frey et al.: Med. Klinik 62 (1967), 978 - 981
31. Frey et al.: Profilmessung und Szintigraphie mit Sr 87m und Sr 85 beim metastasierenden Mammakarzinom.
32. Frey und Müller-Fassbender: Profilmessung und Szintigraphie mit Sr 85 und Sr 89-Autoradiographien bei Knochenmetastasen im Vergleich zur Röntgendiagnostik
33. Frey: Vortrag: Profilmessungen und Szintigraphie des Skeletts. Deutscher Röntgenkongress 1969, Stuttgart
34. Gessner: Die Behandlung des Mammakarzinoms. Med. Diss. München 1966
35. Gitschmann et al.: Deutsches Med. Journal, 16. Jahrgang, Heft 1 (1965)
36. Grant: Surgery, S. Louis 33 (1953), 71
37. Greenberg et al.: Proc. Conf. on Research on the Radiother. of Cancer (1960), 158
38. Guérin et Guérin: La Presse Med. 43 (1960), 1575
39. Gynning et al.: Acta Radiologica 55 (1961), 119 - 128
40. Harrison: 119. W.H.O. and I.A.E.A. (Intern. Atomic Energy Agency), Wien 1963
41. Hengst: Forschritt Röntgenstr. 106 (1967), 728
42. Hodge: J. Arch. Surg. 59 (1959)
43. Kofman et al.: J. Nucl. Med. 4 (1963), 9
44. Kolar: Fortschritt Röntgenstr. 106 (1967), 216
45. Kolar: Med. Klinik, Sonderdruck Nr. 45 (1967), 1738 - 1742
46. Kolar: Zeitschrift f. Urologie, Sonderdruck Nr. 60 (1967), Heft 8
47. Kolar: Zbl. Chirurgie 92 (1967), 2831 - 2836
48. Kolar: Zbl. Gyn. 90 (1968), 625
49. Kutzner: Fortschr. Röntgenstr. 108 (1968), 89 - 94
50. Lehmann: Untersuchungen der Resorption verschiedener Kalziumverbindungen mit einer Doppelisotopenmethode beim Menschen. Med. Diss. Essen 1966
51. Maass: Materia Medica Nordmark, Utersen (Holst.), 1969
52. McDonald: J. Lab. and Clin. Med. 52 (1958), 541

53. Meier-Ruge: Med. Welt, Sonderdruck Nr. 14 (1967)
54. Meister: Oncologia 6 (1953), 27 - 43
55. Milch und Changus: Cancer 9 (1956), 340
56. Mulry and Dudley: J. of Lab. and Clinic Med. 37 (1951), 239
57. Pfeif: Altersforschung 14 (1960)
58. Procopec et al.: Zbl. Chirurgie, Suppl. II (1967), 1649
59. Quimby: Radioact. Isotopes in Clin. Practice, Lea and Felbiger, Philadelph. 1958
60. Robillard et al.: Annales des Radiologie R. 513, (1968)
61. Rosenthall: J. Canad. Ass. Radiology 15 (1964), 53 - 73
62. Rosenthall: Radiology 84 (1965), 75
63. Rigby-Jones: Brit. J. Cancer 7 (1953), 431
64. Rosahn: Ann. Surg. 146 (1957), 899
65. Rueff: Zbl. Chir. 86 (1961)
66. Schermuly: Strahlentherapie 115. Jahrgang (1961), 265
67. Schmähl: Dtsch. Med. Wschr. (1961), 607
68. Sherlock et al.: J. Am. Med. Ass. 181 (1962), 313 - 317
69. Simpson: J. Canad. Med. Ass. 87 (1962), 370
70. Sklaroff, Charkes: Radiology 80 (1963), 270
71. Sklaroff, Charkes: J. Am. Med. Ass. 188 (1964), 1 - 4
72. Sklaroff, Charkes: Am. J. Roentgen. 99 (1967), 415
73. Sklaroff, Charkes: Surg. Gyn. Obstet. 127 (1968), 763
74. Spencer et al.: J. Clin. Invest. 36 (1957), 680
75. Stoeltzner: zit. bei Treadwell s. u.
76. Treadwell: Am. J. Med. Sc. 204 (1942), 521 - 530
77. Walter, F.: Krebsmetastasen, Schwabe-Verlag
78. Walther, H.E.: Krebsmetastasen, Basel 1948
79. Warren and Witham: Surg., Gyn., Obstetr. 57 (1933), 81 - 85
80. Wiegand: Beitrag zur Bewertung der klinischen Symptome beim Mammakarzinom im Vergleich zum Ergebnis der Probeexcision. Med. Diss. München 1965
81. Wendeberg: Acta orthop. scand., Suppl. 52 (1961)
82. Werthemann: Helv. chir. Act. (1961)
83. Zagermann: Ergebnisse der Behandlung des Mammakarzinoms. Med. Diss. München 1968

Herrn Prof. Dr. K.W. Frey bin ich für die Überlassung des Themas, für die Korrektur der Arbeit und ganz besonders für sein hilfsbereites, wohlwollendes Entgegenkommen zu herzlichstem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. H. v. Braunbehrens für die Möglichkeit, an seinem Institut experimentell arbeiten zu können.

Mein Dank gilt auch den Ärzten des Rieder-Instituts sowie den med. technischen Assistentinnen, die mir viel geholfen haben.

LEBENSLAUF

Am 4. 4. 1945 wurde ich in Gablonz/Sudetenland geboren. Nach der Aussiedlung meiner Eltern kamen wir nach Bayreuth, wo ich die ersten drei Volksschuljahre absolvierte.

Die weitere Volks- und Oberschulzeit verbrachte ich in Schwäbisch Gmünd, wo ich auch im März 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1965 begann ich das Medizinstudium in München, 1966 bestand ich hier das Vorphysikum und 1967 das Physikum. Das Staatsexamen möchte ich im Frühjahr 1971 ablegen.